

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

650

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
PAR

Christiane CHAMPY

5 février 1913, à Paris

ESSAI SUR LA RÉGULATION
DE LA CROISSANCE OVARIENNE
ET LE RÔLE QU'Y JOUENT
LES HORMONES SEXUELLES

Président : M. CHAMPY, Professeur.

BEAUGENCY
IMPRIMERIE DUGUET, THIBAUT & C^{ie}

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Christiane CHAMPY

5 février 1913, à Paris

ESSAI SUR LA RÉGULATION
DE LA CROISSANCE OVARIENNE
ET LE RÔLE QU'Y JOUENT
LES HORMONES SEXUELLES

Président : M. CHAMPY, Professeur.

BEAUGENCY
IMPRIMERIE DUGUET, THIBAUT & Cie

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologique et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- céphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE . . . Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL . . . Obstétrique.
BARIÉTY . . . Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.	LELONG . . . Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.	LEMAIRE . . . Pathologie expérimentale.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.	LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
BOULIN . . . Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY. Pharmacologie.
BULLIARD . . . Histologie.	LÉVY-VALENSI . . . Neurologie et Psychiâtrie.
CATHALA . . . Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX. . . Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER . . . Pathologie médicale.	MOLLARET . . . Pathologie médicale.
COSTE . . . Pathologie médicale.	MOREAU . . . Pathologie médicale.
DOGNON . . . Physique.	MOULONGUET . . . Pathologie chirurgicale.
FEY . . . Urologie.	MOUQUIN . . . Pathologie médicale.
FUNCK . . . Pathologie chirurgicale.	OBERLING . . . Anatomie pathologique.
GALLIARD . . . Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS . . . Pathologie chirurgicale.
GASTINEL . . . Bactériologie.	PIÉDELIEVRE . . . Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES . . . Pathologie chirurgicale.	PORTES . . . Obstétrique.
GAYET . . . Physiologie.	RENARD . . . Ophtalmologie.
DE GENNES . . . Pathologie médicale.	RICHET . . . Physiologie.
GIROUD . . . Histologie.	SANNIÉ . . . Chimie biologique.
HAGUENAU . . . Pathologie médicale.	SÈNEQUE . . . Pathologie chirurgicale.
HALPHEN . . . Oto-rhino-laryngologie.	TROISIÈRE . . . Pathologie expérimentale.
HAZARD . . . Pharmacologie.	TURPIN . . . Pathologie médicale.
HUGUENIN. . . Anatomie pathologique.	VIGNES . . . Obstétrique.
JOANNON . . . Hygiène.	WILMOTH . . . Pathologie chirurgicale.
LACOMME . . . Obstétrique.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.
ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS . . . Pathologie chirurgicale.
BUSQUET . . . Pharmacologie.	LEROUX . . . Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT . . . Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE . . . Parasitologie.
GUÉNIOT . . . Obstétrique.	PHILIBERT . . . Bactériologie.
	VAUDESCAL . . . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET . .	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . .		BROCC . .	
BRÛLÉ . . .		CADENAT . .	
CHABROL . .		GATELIER . .	
CHIRAY . . .		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT . .		MOURE . . .	
DUVOIR . . .		QUENU . . .	
LIAN		SCHWARTZ . .	
PASTEUR-VAL-		VELTER . . .	
LERY-RADOT.			
SÉZARY . . .			

MM.

ECALLE . . .	} Clinique obstétricale.
LE LORIER . .	
LÉVY-SOLAL .	
METZGER . .	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé .	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé . . .	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE CHÉRIE

Avec toute ma tendresse.

A MON PÈRE BIEN-AIMÉ

A qui je dois tout et qui est pour
moi le meilleur des Maîtres.

A MON FIANCÉ

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIÈRE

Qui m'a si cordialement accueillie à
son Laboratoire à mes débuts dans la
Médecine.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

A MES MAITRES DES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNÉO

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARION

MONSIEUR LE PROFESSEUR MATHIEU

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE

Avec ma très vive reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUBERTIN

A MONSIEUR LE DOCTEUR AZERAD

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LEVY-VALENSI

A MONSIEUR LE DOCTEUR TOURAINE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LIBERT

Avec toute ma gratitude.

A MES MAITRES DU LABORATOIRE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MULON

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ BULLIARD

Chefs de travaux, que je remercie
pour leur bienveillance et les conseils
dont ils ont bien voulu m'aider dans
l'organisation des travaux pratiques.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR-AGRÉGÉ GIROUD

A TOUS MES AMIS DU LABORATOIRE

A MADEMOISELLE DEMAY

Qui m'a si aimablement aidée dans
l'illustration de ce travail.

A MES COLLÈGUES DES TRAVAUX PRATIQUES

DOCTEUR N. LAROCHE

DOCTEUR LELIÈVRE

DOCTEUR R. RATSIMAMANGA

INTRODUCTION

Cette étude se propose surtout d'examiner les conditions de régulation de la croissance ovarienne tirant leur origine de la glande elle-même.

Cependant, les nombreux travaux montrant l'action de l'hypophyse sur la croissance et la maturation des glandes génitales ne peuvent être ici passés sous silence. Trop nombreux et complexes pour que nous puissions les vérifier et même les discuter dans le détail, nous ne pourrions y faire que des allusions.

Il est évident que l'hypophyse intervient constamment dans la maturation ovarienne, mais il est non moins évident que les conditions hormoniques de l'ovaire retentissent énergiquement sur elle. Elle fait partie du circuit à point de départ ovarien qui règle la croissance de la glande, mais c'est ce point de départ que nous voulons étudier indépendamment des intermédiaires.

D'autre part, l'hypophyse apporte, par des variations qui lui sont propres, des modifications ovariennes qui règlent, semble-t-il, le cycle de cette glande. Or, le cycle et la croissance générale se mêlent de façon complexe ; nous essaierons à l'occasion de débrouiller cela autant qu'il est possible.

En ce qui concerne l'hypophyse, nous nous limiterons donc aux données qui paraissent le mieux établies sans viser à faire une bibliographie complète qui serait, à elle seule, beaucoup plus volumineuse que ce travail.

LA CROISSANCE OVARIENNE

L'ovaire est caractérisé, chez les Vertébrés supérieurs, par une évolution des cellules sexuelles plus précoce que dans le testicule. Les phénomènes de la prophase de maturation apparaissent dès l'embryon chez les Oiseaux et les Mammifères, tandis que chez le mâle, les phénomènes analogues n'apparaissent qu'à la puberté. Cet aspect des choses n'est pas général : il paraît propre aux Vertébrés et s'accroît chez les Vertébrés supérieurs.

Chez la plupart des Invertébrés : Insectes, Vers, Mollusques, Crustacés, la maturation des glandes génitales est parallèle dans les deux sexes. Ainsi, pour nous limiter à un petit nombre d'exemples, chez les Insectes les gonocytes restent latents, sans se différencier en auxocytes pendant la vie larvaire ; c'est à la nymphose ou un peu avant qu'apparaissent parallèlement dans les deux sexes les auxocytes, et les gamètes mâles et femelles subissent leur évolution en un temps. Cette évolution se fait en une fois et ne reprend pas. (KORSCHULT, 1886 ; HENNEGUY, 1904).

Chez les Mollusques et les Vers, elle se fait encore

parallèlement dans les deux sexes, mais elle est saisonnière, c'est-à-dire que, chaque année, il reste des gonies latentes à côté de celles qui évoluent en spermatoocytes et ovocytes, et que ces gonies recommencent une évolution l'année suivante (K. FOOT et STROBELL, 1902).

L'étude de la glande hermaphrodite de l'escargot ne laisse pas de doute sur le parallélisme de l'évolution des gonades mâles et femelles (ANCEL, 1903).

Dans quelques espèces, il y a une légère avance d'un sexe sur l'autre, de sorte qu'il est mûr le premier (protandrie ou protogynie, la première étant la plus fréquente), mais ce n'est qu'une légère avance qui n'altère pas le fait essentiel de l'évolution parallèle.

Chez les Vertébrés inférieurs, on peut retrouver les deux types d'évolution ci-dessus. Le premier ne paraît se trouver que chez la lamproie (CHAMPY, 1924), du moins nous ne le connaissons que chez elle.

Nous avons pu l'examiner personnellement sur une série de préparations qui existent au laboratoire. Chez les très jeunes larves on ne trouve que des gonies et on ne peut différencier les sexes. Chez les larves plus grosses, l'évolution ovocytaire paraît déjà tendre à précéder l'évolution spermatique. On trouve plusieurs types de larves : les unes avec toutes les gonies transformées en ovocytes de petite taille : c'est déjà une évolution femelle bien sûre. Chez d'autres, et ceci est fréquent, un lobe seulement, ou un côté et pas l'autre a subi l'évolution ovocytaire tandis que dans le reste des glandes génitales, il reste des spermatogonies qui

n'évoluent pas en spermatocytes, mais cependant se multiplient comme en témoignent des mitoses et l'augmentation du nombre des cellules chez les larves plus grosses.

On ne peut penser que tous ces animaux soient des hermaphrodites car cette image est très fréquente chez les larves, tandis que de nombreux adultes examinés se sont toujours montrés nettement sexués. C'est, ou bien une sorte d'hermaphrodisme embryonnaire transitoire analogue à celui qu'on peut rencontrer chez les Batraciens, ou bien un aspect dû à ce que l'évolution ovocytaire n'a atteint que quelques éléments à l'exclusion d'autres, ce qui au fond revient presque au même.

La première hypothèse paraît cependant la plus vraisemblable à cause du caractère local de l'évolution ovocytaire d'une part, à cause du très grand nombre des gonies indifférentes qui correspondraient à un nombre d'œufs qu'on ne retrouve pas chez l'adulte. Il faut admettre, qu'à un moment donné, un certain nombre de ces gonies dégénèreront si l'évolution ovulaire se confirme, ou qu'au contraire l'évolution ovulaire disparaîtra si l'animal est destiné à devenir un mâle.

Il nous paraît logique en effet de raisonner en dehors de l'idée d'un prédéterminisme du sexe que rien ne souligne dans cette espèce.

A la fin de l'année qui précède l'accouplement, l'évolution ovulaire qui, jusqu'ici, a formé des ovocytes moyens et sensiblement égaux va progresser synchroniquement et rapidement dans tous les ovocytes qu'on

trouve toujours, tous aux mêmes stades, jusqu'à la maturité, de même que la spermatogénèse évolue d'une façon tout à fait synchrone. Cette croissance terminale tranche par sa rapidité sur la croissance de l'ovaire larvaire qui a été très lente. Le volume relatif de l'ovaire et de la lamproie se modifie rapidement en faveur de l'ovaire. Comme les Insectes, ces animaux meurent après la ponte et il n'y a qu'une période de maturité dans la vie.

Il est probable qu'il en est de même chez les anguilles : les adultes ne revenant pas après leur ponte en mer. Chez l'anguille, on sait que la maturation finale peut être déterminée par les hormones hypophysaires (BOUCHER et FONTAINE, 1934). Chez la lamproie, il semble aussi que l'hypophyse puisse jouer un rôle (CALVET, 1932), mais la maturation terminale, qui paraît dépendre principalement de l'hypophyse n'a pas été obtenue.

Chez les Sélaciens, l'évolution des glandes génitales est annuelle. Nous avons une série de documents histologiques qui montrent que, chaque année, les gonies évoluent soit en ovocytes, soit en spermatocytes, de façon sensiblement concomittante. L'épithélium germinatif de l'ovaire fonctionne comme une réserve de gonocytes reproduisant chaque année de nouveaux ovocytes (GIACOMINI, 1903 ; KELLER, 1928). Des gonies résiduelles du testicule fonctionnent de manière parallèle. Nous n'avons pas de documents permettant d'affirmer si oui ou non il y a chez l'embryon une avance d'évolution des éléments femelles.

Chez les Batraciens, bien connus et bien étudiés par de nombreux auteurs (H. BOUIN, 1900; DESTIN, 1907; WITSCHI, 1914-1929; CHAMPY, 1913; etc...), on note que les gonocytes de l'embryon évoluent en spermatocytes chez la jeune larve femelle alors que chez le mâle leur évolution est beaucoup plus tardive. Elle précède cependant de beaucoup encore, chez lui, la période de maturité. Ainsi, on trouve des spermatocytes chez de petites grenouilles de trois à quatre centimètres qui ne parviennent pas, cette année-là, à maturation. L'évolution en ovocytes date, au contraire, de la période larvaire. On ne saurait cependant affirmer avec certitude que les larves qui présentent une telle évolution seront fatalement femelles, car chez la petite grenouille récemment métamorphosée, on observe souvent une régression des ovocytes formés (CHAMPY, WITSCHI).

On en trouve, d'autre part, d'assez nombreux dans les gonades d'apparence mâle et on en trouve aussi fréquemment dans le testicule adulte. Il est donc bien possible que le sexe passe, comme chez la lamproie, par une période d'incertitude, d'hésitation.

La maturation des ovocytes ne s'achève jamais, chez une petite grenouille, avant la taille adulte. A la première maturation il reste toujours dans l'ovaire des ovocytes peu évolués et dans un coin, périphériquement, dans la membrane d'enveloppe, des ovogonies. Aussitôt après la ponte, ces cellules grossissent et atteignent leur maturité l'année suivante. Chaque année, un nouveau stock d'ovogonies mûrit à nouveau.

Nous avons donc affaire à une maturité annuelle

comme chez les Vers et les Mollusques, avec cette différence importante de la *précocité accentuée* de l'évolution ovocytaire chez les embryons.

Ce type d'évolution se retrouve chez les Sauropsidés avec une accentuation de la précocité de l'évolution ovocytaire qui existe déjà par exemple chez les très jeunes embryons d'oiseaux, tandis que le testicule reste à l'état de spermatogonies jusqu'à l'état adulte qui, parfois, arrive chez le mâle très tardivement (deuxième ou troisième année chez les faisans). Les ovocytes, formés en grande partie dès la période embryonnaire, restent dans l'ovaire juvénile de taille moyenne (gros-seur d'une tête d'épingle) et n'achèvent leur vitellogénèse et leur maturation qu'à l'époque correspondant à la maturité du mâle.

Chez la plupart des espèces sauvages, l'ovogénèse et la spermatogénèse n'aboutissent à la maturation de leurs gonocytes qu'à une période de l'année (printemps ou été). Le reste du temps, l'ovaire ne renferme que des ovocytes moyens : de la grosseur d'une tête d'épingle à celle d'un petit pois.

Chez les espèces domestiques, ce rythme est considérablement perturbé, et toujours dans le même sens : le testicule peut devenir spermatogène de façon permanente (coq, canards domestiques) ou prolongée pendant toute la belle saison (faisan argenté, pigeons). Parallèlement, l'évolution de l'ovaire se modifie plus ou moins, la ponte est prolongée (poules) ou répétée plusieurs fois (pigeons, faisanes argentées, parfois

paonnes), mais elle marque toujours une régression estivo-automnale, surtout au moment de la mûe.

Remarquons que cette régression est nette dans les deux sexes chez les espèces sauvages correspondantes. La poule Bankhiva ne pond qu'au premier printemps. Le coq n'est sexuellement mûr qu'à cette époque, sa crête régresse dès juin (1) et en automne, sa parure tend vers le type féminin (DELACOUR). Il en est de même chez le coq de Sonnerat dont nous avons pu observer un exemplaire au laboratoire.

Les canards sauvages présentent aussi un arrêt estival de la spermatogonèse avec une ponte printanière seulement, alors que chez le canard domestique la ponte est prolongée et le testicule est spermatogène en tous temps.

Ainsi, la domestication tend à rendre permanente la période de maturité, mais ce phénomène n'est jamais complet dans l'ovaire alors qu'il l'est dans le testicule.

Il était important pour notre étude de savoir comment se régénère et évolue l'ovaire d'oiseau. Le volume d'un ovaire de poule en rend l'étude histologique incommode, mais l'étude à l'œil nu ou à la loupe permet de saisir bien des choses.

Il est bien connu que chez l'embryon les ovocytes apparaissent de bonne heure et qu'il se forme des cordons de Pflüger aux dépens de l'épithélium germinatif.

(1) J'ai pu observer ce phénomène signalé par M. DELACOUR sur un couple de ces animaux rapportés d'Indochine par mon père.

On sait que cette évolution n'atteint que l'ovaire gauche, l'ovaire droit restant au stade de cordons sexuels primaires. Ces cordons persistent d'ailleurs aussi vers le hile de la glande gauche.

Chez les jeunes poulettes de 25 à 100 gr. on trouve un ovaire formé de lobes irréguliers, tapissé d'épithélium germinatif qui reste élevé dans les replis. Il y a, dans le stroma, des ovocytes moyens entourés de cellules folliculeuses et des ovocytes très petits encore groupés en courts cordons de 8 à 10 cellules reconnaissables à leur noyau en prophase hétérotypique. Ces ovocytes ne constituent pas un stock abondant comme dans l'ovaire des Mammifères jeunes. Le stroma est rempli de cellules conjonctives assez gonflées et n'élaborant pas de fibrilles collagènes, d'un type qu'on peut appeler *thécal*, parce que cette différenciation est marquée surtout autour des follicules.

Jusqu'à 5 à 800 gr., l'ovaire grossit, semble-t-il, plus vite que les ovocytes eux-mêmes, c'est-à-dire qu'on doit admettre que de nouveaux ovocytes très petits s'ajoutent en croissant aux ovocytes moyens. Plus tard la croissance des ovocytes devient évidente, et dans les mois qui précèdent la maturité elle marche rapidement en même temps que croissent l'oviducte et la crête. La croissance de l'ovaire qui, pendant le jeune âge, était proportionnelle à celle du corps, devient prépondérante. Il semble qu'à ce moment est intervenu un facteur nouveau, sans doute le facteur hypophysaire.

À la ponte, l'œuf pondu laisse à sa place une cicatrice conjonctivo-vasculaire très visible. Pendant l'incu-

bation, à la fin de la ponte ou chez les poules dont la ponte s'arrête pour maladie, on observe des résorptions d'ovocytes mêmes très gros : les cellules folliculeuses se gonflent ainsi que la thèque, l'ovocyte se fragmente. Il est envahi par des cellules folliculeuses ou thécales qui se chargent d'enclaves.

Les enclaves sont aussi abondantes dans la thèque. Enfin, tout cela se résorbe peu à peu en une cicatrice souvent fortement pigmentée. Les cicatrices de ponte normale le sont aussi d'ailleurs.

Des ovocytes se régénèrent-ils annuellement ? Il faut bien l'admettre, car en période de ponte on ne trouve plus guère d'ovocytes très petits non entourés d'une capsule propre de cellules folliculeuses. A l'automne, on retrouve de telles cellules au contact d'invaginations profondes de l'épithélium germinatif qui semble les reformer par le même processus qui, après la ponte, est bien évident chez les Sélaciens (KELLER, 1928).

On trouve chez les Mammifères des types d'évolution sexuelle assez divers. Chez la taupe (TENDLER et GROSZ, 1913), les Cétacés (PALADINO, ENGLE, 1927) l'ovaire et le testicule ne mûrissent qu'à une saison déterminée qui peut être très variée et correspond à une période de rut annuel. La taupe est mûre à la fin de l'hiver, les Cétacés à des périodes qui paraissent très variables. Le rut annuel peut être automnal (Cervidés), hivernal (quelques Carnassiers), printanier (Rongeurs). Il peut se reproduire plusieurs fois au cours de la belle saison. Il y a une certaine adaptation aux conditions de clima

et à la durée de la gestation, les choses s'arrangeant de manière à ce que les jeunes naissent à la période où il y a une nourriture abondante pour eux. On connaît le rythme austral inversé par rapport au rythme boréal des animaux de l'hémisphère sud.

Chez les animaux dont la période de gestation est assez courte : Rongeurs, Carnassiers, il peut y avoir plusieurs périodes œstrales au cours de la belle saison.

Les Mammifères domestiques présentent la même tendance à la permanence de la maturité que les oiseaux domestiques. Les mâles restent mûrs en toute saison. Chez les femelles non fécondées, il s'établit un rythme de maturation des follicules non saisonnier qui est propre à chaque espèce, d'une durée variant de 4 jours (souris) à 25 jours ou plus (Carnassiers, singes, cheval). Ces cycles œstraux ont été étudiés. (REITERER, 1892; WINIWARTER et SAINTMONT, 1908; LOEB, 1911; MARSHALL et HALNAN, 1917; LONG et EVANS, 1922; HARTMANN, 1923; EVANS et SWEZY, 1931; ALLEN, 1927; EVANS et COLES, 1931).

On peut dire, en général, qu'ils ne sont pas d'une régularité parfaite, que les conditions de dénutrition, de refroidissement, tendent à les ralentir ou à les arrêter, ce qui est une explication du caractère saisonnier de ce rythme chez les Mammifères sauvages, ce qui montre aussi que la permanence observée chez les animaux domestiques dépend surtout de la bonne nourriture continue, de la chaleur entretenue, etc.

Ces rythmes œstraux, ou saisonniers, ont cependant acquis une certaine stabilité et il faut longtemps pour

les modifier, ainsi les kangourous conservent longtemps, en Europe, leur rythme austral; une période de mauvaise nutrition n'altère que faiblement le rythme établi chez les espèces domestiques.

Dans ce rythme intervient, en interférant avec lui, le rythme gravidique. D'une façon très générale, la période de gravidité-lactation peut être considérée comme le temps où la mère est absorbée par l'entretien des jeunes. Ainsi considérée, elle n'est propre ni aux Mammifères, ni au sexe féminin.

Il est, en effet, assez fréquent chez les Vertébrés inférieurs que la mère porte les embryons avec ou sans fixation placentaire, ou qu'elle les soigne et nourrisse (Sélaciens, salamandres, divers Poissons osseux, Oiseaux) ou que le père se charge de l'élevage des petits (épineche, acara, pipa, perdrix, divers oiseaux) ou que les deux sexes y participent (pigeons). Pendant cette période, l'évolution des glandes génitales est plus ou moins perturbée. Un corps jaune paraît se former dans l'ovaire chaque fois qu'il y a gestation. Il existe, chez les Sélaciens placentaires (CHAMPY et P. GLEY, 1922) et pas chez les Ovipares. Chez la salamandre, la résorption des œufs pendant la gestation produit des images qui ne sont pas sans rappeler le corps jaune.

Chez les Mammifères, le corps jaune se produit après chaque rupture folliculaire, la fécondation le fait croître et persister.

Pendant la période où les parents, quel que soit le sexe, s'occupent des jeunes, il paraît y avoir en général une récession de la maturation des glandes géni-

tales : c'est très net chez la poule couveuse. CHAMPY et COLLE (1920) ont étudié cette récession chez les pigeons.

Elle aurait à l'origine, une cause hypophysaire, si elle a quelque rapport avec la prolactine. La période de lactation des Mammifères s'accompagne aussi généralement d'un arrêt du cycle œstral qui est très net déjà pendant la grossesse.

La transformation du follicule en corps jaune se produit dès la fin du cycle œstral, soit par rupture spontanée du follicule, soit après rupture provoquée par réflexe (lapin). Cependant le follicule, qui peut rester longtemps mûr chez cette espèce, finit toujours, au bout d'un certain temps, par se transformer en corps jaune ainsi que nous avons pu nous en assurer sur une série de préparations d'ovaires de lapines vierges. Ce corps jaune périodique dure un temps variable : court chez la femme, le rat, la jument. Il peut se prolonger parfois (chienne) et provoquer une pseudo-grossesse assez prolongée.

La fécondation en provoque la persistance et la croissance et il dure pendant toute la grossesse, ou au moins à son début. On sait que l'hypophyse paraît intervenir dans l'évolution du corps jaune par l'élaboration d'une hormone spéciale : prolactin B d'ASCHEIM et ZONDEK, 1927 ; ZONDEK, 1936 ; EVANS et HARVEY, 1924 ; SMITH et EYLE, 1927, etc...

On connaît encore mal les conditions dans lesquelles la lactation ou l'élevage des petits empêchent le développement de nouveaux follicules mûrs dans l'ovaire, de même que celles dans lesquelles la période d'élevage

sans lactation agit dans le même sens (poule couveuse qui garde ses petits et qui ne pond plus).

Le déterminisme de la maturation et du rythme. — On sait aujourd'hui que la maturation terminale de l'ovaire est de cause hypophysaire (SMITH, 1923 et 1927 ; EVANS et LONG, 1922 ; ZAHL, 1935) et de très nombreux travaux postérieurs.

Une hormone du lobe antérieur de l'hypophyse dite prolân ou hormone gonadotrope, injectée à des femelles non mûres, provoque une maturité rapide et la rupture folliculaire. Malgré les nombreux travaux parus sur cette question, beaucoup de points restent obscurs. Quel rôle jouent le prolân et l'hypophyse dans la croissance précédant la maturation ? Le prolân, l'urine de femme enceinte agissent peu ou pas sur les femelles très jeunes, nous avons pu le constater. Ils agissent nettement à l'approche de la maturité : c'est par conséquent la maturité terminale qui est surtout influencée. Le prolân agit d'ailleurs chez le mâle d'une manière symétrique.

On ne sait pas avec certitude le rôle que joue l'hypophyse dans les cycles saisonniers. On l'a plutôt deviné que prouvé.

L'hypophyse apparait comme le collecteur de sécrétions influencées par l'état du système nerveux (COLLIN, 1933). On voit des excitations portant sur les organes neuro-sensoriels ou sur la tête seule influencer les glandes génitales, notamment les radiations (BULLIARD, 1934) et on comprend le rôle de l'hypophyse

comme régulateur des rythmes saisonniers en fonction des conditions externes. Mais il y a beaucoup à faire encore dans la voie d'une démonstration complète dont nous n'avons que des fragments (influence de l'hypophyse sur la maturation de l'anguille et de quelques poissons (BOUCHER et FONTAINE) ; accélération de la maturation chez la lamproie (CALVET, 1932).

Son action sur le rythme œstral est assez bien entrevue, mais pas tout à fait claire. On sait que divers auteurs (ACHEIM et ZONDEK), ont isolé un prolan B, substance qui provoquerait la formation du corps jaune, mais dont l'autonomie n'est pas absolument sûre. Il faudrait alors reporter à l'hypophyse la cause du rythme ovarien, mais si on comprend bien la succession logique du follicule et du corps jaune dans l'ovaire, on ne voit pas clairement ce qui caractérise ce rythme dans l'hypophyse.

Le phénomène de la grossesse devient peu intelligible. La substance gonadotrope est alors, de toute évidence, abondante, cependant l'ovaire cesse généralement de mûrir des follicules.

On devine qu'il s'établit une relation hypophyse-ovaire. En effet, on sait que la folliculine qui devient abondante à la maturité, réagit sur l'hypophyse (SPENCER d'AMOUR et GUSTAWSON, 1932 ; LANE, 1933, ZONDEK, 1936 ; etc...), provoquant peut-être la formation de prolan B qui favorise le développement du corps jaune et ralentissant la maturation de nouveaux follicules, mais on ne peut pas dire que la filiation de tous ces phénomènes soit nettement établie.

CROISSANCE PROPORTIONNELLE ET CROISSANCE DYSHARMONIQUE DE L'OVAIRE

L'ovaire croît pendant toute la période qui précède la maturation proportionnellement à la taille de l'animal comme les autres organes. Ceci n'est pas facile à montrer chez les Mammifères où les variations de taille sont faibles. Il est cependant évident qu'un gros rat a un ovaire plus gros qu'un petit rat. Le nombre des œufs n'a pas augmenté mais le nombre de follicules moyens a augmenté par rapport au rat plus jeune : c'est la croissance folliculaire qui détermine l'augmentation de volume de l'ovaire.

A la maturation des follicules, l'ovaire subit un accroissement rapide (comme aussi le testicule) par suite de l'augmentation rapide de la taille de quelques gros follicules (SEABORN et CHAMPY, 1923), c'est cette croissance terminale qu'on détermine par des extraits hypophysaires.

Le phénomène de relation avec la taille est plus facile à étudier chez les Oiseaux, les Poissons et les

Batraciens. Chez les Oiseaux, par exemple chez une poulette ou un faisandeau, on trouve un ovaire assez petit, formé de très petits œufs très serrés. Chez un animal deux fois plus gros, la glande est deux fois plus volumineuse dans son ensemble, le nombre des ovocytes a augmenté, de plus, ils sont un peu plus gros. La taille de l'animal une fois atteinte, les œufs cessent de grossir jusqu'à la première maturité.

Chez la faisane argentée, où cette maturité est très tardive, on voit que les œufs sont alors de taille un peu différente, mais aucun ne dépasse 4 millimètres de diamètre.

Pendant cette période, l'action hormonique de l'ovaire est faible, l'oviducte n'est pas développé. Par contre, son action chalonique est assez forte, le plumage est féminin. Cependant la très jeune faisane argentée présente des plumes de couleurs moins homogènes que celles de la femelle adulte, un peu piquetées comme celles du jeune mâle (C. CHAMPY). Cela semble indiquer que l'action chalonique n'est pas maximale, car les plumes se féminisent alors complètement sous l'action d'une injection de folliculine (C. et C. CHAMPY, 1936.)

A la maturité, on observe que certains ovocytes croissent très vite et deviennent de la taille d'un pois à celle d'un jaune d'œuf. L'action hormonique de l'ovaire sur l'oviducte se manifeste intensément à ce moment, avant même qu'il y ait des ovocytes tout à fait mûrs. C'est donc au moment où l'action hypophy-

saire provoquant la maturation, intervient que l'hormone se développe (1).

La relation du poids de l'ovaire au poids du corps a alors augmenté considérablement en peu de temps, ce qui marque sans doute l'intervention d'un facteur nouveau : l'excitation hypophysaire.

On peut donc distinguer une croissance proportionnelle de l'ovaire non mûr, puis une croissance dysharmonique de maturation.

Chez les Poissons et les Batraciens on distingue bien ces deux facteurs. Les carpes et les tanches présentent même à l'état mûr des tailles très différentes. Hors des périodes de maturité, les poids d'œufs et les poids des animaux sont sensiblement proportionnels, même en comprenant les très petits animaux. Mais à la maturité, les animaux qui mûrissent ont un poids d'œufs relativement plus grand que ceux qui n'atteignent pas la maturité. Ils forment une série à part ; chez eux le facteur hypophysaire est sans doute intervenu.

On sait que les grosses carpes mûrissent plus tôt dans la saison que les petites, mais cette différence est légère, d'ûe, semble-t-il, à une activité plus grande des hormones hypophysaires chez les grands animaux,

(1) PEARL et SURFACE (1916), ZAKOLSKA (1930), RENOULT (1931), n'ont pas observé d'action des substances gonadotropes injectées chez les Oiseaux sur la ponte indiquée par CLARK (1915). Mais on ne peut guère accélérer le rythme de maturation des œufs de poule sans le troubler profondément.

et peut-être à des réserves plus importantes. Nous avons vu que chez la lamproie la croissance dysharmonique terminale de l'ovaire est très marquée. Dans les quatre derniers mois le volume de l'ovaire décuple et le volume de la lamproie n'augmente pas.

Influences nutritives. — Les Batraciens sont favorables pour saisir l'importance des facteurs de nutrition actuelle. Il faut qu'une grenouille ou un triton soient très soigneusement nourris pour qu'ils arrivent à mûrir leurs œufs. Mais même chez des animaux médiocrement entretenus, la maturation s'indique, au printemps seulement, par l'aspect des ovocytes ; mais elle s'arrête avant d'atteindre la maturité complète tandis que les ovocytes dégénèrent : l'insuffisance de matériaux nécessaires pour élaborer un vitellus abondant joue le rôle capital. Chez les Poissons, CHAMPY et P. GLEY, (1927), ont fait des observations du même sens.

L'ovaire provoque un développement de la trompe qui s'arrête avec la croissance des ovocytes. Comme cet accroissement paraît de façon très générale (FLEISCHMANN et KANN, 1934) déterminé par la folliculine, il faut admettre que l'élaboration de folliculine croît avec la maturation des œufs.

Chez les Oiseaux, un médiocre état nutritif diminue le nombre des œufs pondus, mais n'empêche pas complètement la ponte. L'oviducte n'est complètement mûr que s'il y a des œufs mûrs, même s'ils sont en petit nombre. Là aussi l'élaboration d'hormone marche parallèlement au développement des ovocytes.

Chez les Mammifères les influences nutritives sont assez peu accentuées, sans doute du fait que l'ovule demande peu de matériaux. Il faut une très mauvaise nutrition, des maladies, pour empêcher la maturation.

L'élaboration intense d'hormone active sur le tractus se produit au moment de la maturation des follicules, comme on le sait par les anciennes observations de SEABORN et CHAMPY, et par des analyses d'hormones dans les urines (GIRARD, 1933) par les faits bien connus de modifications œstrales du tractus.

En résumé, l'ovaire paraît avoir une croissance autonome en relation avec la taille et une croissance accélérée à la période de maturation en relation avec l'hormone hypophysaire pourvu qu'il y ait de bonnes conditions nutritives.

La sécrétion d'hormone active sur le tractus paraît, dans tous les cas, accompagner la maturation. Au contraire, les substances chaloniques existent à un taux suffisant en dehors d'elle. Nous ne pouvons savoir, *a priori*, si elles varient puisqu'elles sont au-dessus du taux efficace. Quelques faits montrent cependant que, chez les jeunes, elles sont parfois en assez faible quantité et qu'elles paraissent plutôt fléchir au moment de la maturité.

III

RÉGÉNÉRATION ET HYPERTROPHIE COMPENSATRICE DE L'OVAIRE.

Si l'on extirpe expérimentalement une portion de l'ovaire, on voit une régénération se produire rapidement (HANSON et HEYS, 1927; HEYS, 1929). Si on enlève un des ovaires, l'autre subit une hypertrophie compensatrice (CARMICHAEL et MARSHALL, 1908 ; LIPSCHUTZ, WAGNER et TAMM, 1922 ; DAVENPORT, 1925 ; PARKER ET FIELDING, BRAMBELL, 1927).

L'ovaire des Mammifères ne nous a pas paru favorable pour cette étude parce que les lésions vasculaires produisent des troubles importants. L'hypertrophie et la croissance compensatrice y sont fort nettes. Nous n'avons eu l'occasion de les étudier qu'une fois achevées, sur des ovaires régénérés après opération incomplète sur les cobayes et sur les rats.

Les régénérats sont rarement aussi gros qu'un ovaire normal. Ils renferment un petit nombre de jeunes follicules et quelques follicules près de la maturité, parfois un corps jaune. L'évolution y est, en somme, normale.

Le petit volume de ces ovaires est dû à ce que chez les Mammifères étudiés, on a enlevé une partie du stock de cellules ovocytaires qui ne se régénèrent pas, ce qui est d'ailleurs le cas de la plupart des Mammifères. Les ovocytes restés dans le fragment résiduel ont seuls pu croître et former des follicules.

C. CHAMPY (1924) nous a rappelé les faits d'ovaires dits surnuméraires chez la femme dont il a pu observer un cas. C'était un petit ovaire accessoire de la grosseur d'un pois, mais riche en ovocytes jeunes. L'existence possible de tels ovaires explique bien les très rares cas d'ovaires rétablissant, après castration incomplète, le volume à peu près normal.

Mais les Mammifères restent un mauvais matériel d'étude pour la régénération parce que, tout au moins chez ceux qui servent de matériel courant d'expériences, les cellules qui sont à la base de toute régénération étendue, les ovogonies, manquent depuis la période embryonnaire. Il ne peut y avoir chez eux de régénération proprement dite, mais seulement *maturation compensatrice*.

Les Oiseaux et les Batraciens sont, au contraire, un matériel favorable du fait de la persistance d'un certain nombre de cellules à valeur ovogoniale capables de se multiplier un nombre quelconque de fois par mitoses somatiques. Aussi la régénération s'y présente avec un tout autre aspect.

Nous avons eu l'occasion d'étudier, après des castrations partielles volontaires ou non, des ovaires de poule, de faisane, de triton. Chez le triton, il suffit de

laisser un fragment d'ovaire très petit, et même de la membrane à peine visible qui entoure les œufs et qui renferme des ovogonies à noyau lobé pour qu'on puisse retrouver, après plusieurs mois, un ovaire presque aussi gros, et même aussi gros que celui qu'on avait enlevé.

L'état des œufs dépend de la saison à laquelle on fait l'autopsie. Ils sont, en général, un peu en retard dans leur évolution sur ceux des animaux normaux, ce qui s'explique par une assez longue période de division ovogoniale. Il faut que l'animal soit bien nourri pour qu'on approche ou atteigne la maturité, les influences nutritives étant très importantes chez les Amphibiens. Il y a donc ici une régénération qui va jusqu'au rétablissement du volume total de la glande pour peu qu'on lui laisse du matériel.

Le degré de maturation reste, par contre, saisonnier. La maturation et le rétablissement du volume proportionnel au corps apparaissent comme deux phénomènes indépendants. Chez les grenouilles nous n'avons que quelques observations, mais si l'animal est bien nourri, le rétablissement du volume ovarien paraît aussi rapide que chez les tritons. La maturité n'a pas été atteinte chez les animaux captifs, mais elle ne l'est pas non plus chez les femelles non castrées.

C CHAMPY (1924) a étudié, chez les grenouilles et les tritons, la régénération du testicule qui est intense et rapide si on a laissé de petits fragments. Elle s'accompagne toujours de nouvelles poussées de spermatogénèse. On peut lui comparer la régénération ovarienne qui s'accompagne de croissance de nouveaux ovocytes

sinon jusqu'à maturité, du moins jusqu'à un stade avancé. La masse principale de la glande est, en effet, toujours formée d'ovocytes moyens ou gros selon la saison. Les ovogonies à noyau lobé, généralement plus nombreuses que dans un ovaire normal, ne forment qu'une très faible partie de la masse totale.

L'ovaire se régénère donc en multipliant ses ovogonies et en mûrissant partiellement de nouveaux œufs, ceci indépendamment de l'action maturative saisonnière qui paraît d'origine hypophysaire et qui ne fait que terminer la maturation.

La régénération ovogoniale et ovocytaire rappelle la régénération d'un organe quelconque qui tend à rétablir sa masse primitive.

C. CHAMPY remarque que la régénération des glandes génitales a un intérêt particulier parce qu'on ne peut invoquer une excitation fonctionnelle comme dans le cas des glandes ordinaires. Il semble que ce soit un simple phénomène d'équilibre qui tende à se rétablir.

Chez les Oiseaux la régénération ovarienne est si facile qu'on a bien de la peine à extirper complètement un ovaire. Nous avons pu observer bien des ovaires régénérés au cours d'autopsies ou d'opérations itératives.

Le phénomène peut se présenter sous deux aspects :

Les poulettes mûrissent assez rapidement. Si on castré une poulette jeune ayant des ovocytes de 2 à 4 ^{mm}/₁₀₀ de diamètre et qu'on lui laisse un fragment d'ovaire, on retrouvera deux ou quatre mois après des ovocytes de la même taille que sont ceux des poules

qui n'ont pas été castrées. Ils sont moins nombreux si le fragment laissé est très petit. A côté d'eux, on trouve de nombreux ovocytes de petite taille. Il y a eu évidemment régénération ovogoniale d'une part, et, d'autre part, maturation des ovocytes laissés. Quand la saison de ponte arrive, les poulettes castrées partiellement pondent souvent aussitôt que les autres, parfois un peu plus tard. Le nombre des œufs pondus est généralement moindre. Si on ne laisse pas d'ovocytes visibles mais seulement des fragments de la membrane d'enveloppe de l'ovaire, on retrouve plus tard des ovocytes petits ou moyens qui ne mûrissent que tardivement ou peuvent ne pas mûrir complètement, sans doute quand on a trop lésé les vaisseaux et provoqué des adhérences.

Chez les faisanes, l'ovaire régénère des œufs moyens nombreux (taille d'une tête d'épingle à un pois) si la seconde observation est faite en dehors du printemps. Au printemps, les ovocytes croissent jusqu'à maturité et la ponte peut avoir lieu soit la première, soit la deuxième année qui suit la castration incomplète. Généralement l'ovaire s'épuise vite si le reliquat ovarien est petit, qu'il y ait maturation complète ou non des œufs, et, après 3 ou 4 ans, la femelle prend l'aspect et le plumage d'une femelle castrée totalement. On ne trouve plus de résidu ovarien.

Une fois, chez une faisane de Colchide, la castration partielle a paru exciter la maturation : cette faisane, comme la plupart de ses congénères, ne pondait pas en petit parquet. Les deux années qui suivirent la

castration, elle pondit quatre, puis deux œufs, et commença en même temps à prendre l'aspect d'un castrat.

Il semble qu'on puisse expliquer cela de la façon suivante : dans les conditions de captivité étroite les causes hypophysaires de la maturation paraissent faiblir chez cette espèce. Si l'ovaire est au complet, les hormones hypophysaires sont insuffisantes pour amener tous les gros ovocytes à maturation. S'il n'y a plus qu'un petit nombre d'ovocytes, elle suffit au contraire à les faire mûrir.

Chez les canards, la ponte avec les résidus ovariens est plus rare mais se produit quelquefois. Le plus souvent les ovaires régénérés ont des œufs qui ne dépassent pas le volume d'une petite cerise ; les petits ovocytes sont nombreux et ne mûrissent pas. Mais il s'agissait de canes auxquelles on avait enlevé tout ce qu'on avait vu d'ovaire, et ces régénérats étaient partis de presque rien.

Dans les régénérats ovariens qui n'arrivent pas à maturité, on voit, à la fin, les plus gros œufs se résorber en donnant le tissu spécial formé de cellules thécales bourrées d'enclaves qui disparaît peu à peu. Cela ne leur est pas particulier et se retrouve chez tous les Oiseaux, comme nous l'avons vu, à la fin de la ponte ou pendant l'incubation.

Ainsi, on distingue encore bien chez les Oiseaux une régénération en quelque sorte banale qui n'amène les ovocytes qu'à une demi-croissance et une maturation qui achève leur maturité et paraît être un phénomène d'une autre sorte.

Etat harmonique des ovaires régénérés. — On ne peut juger de l'état harmonique des ovaires que par celui des caractères sensibles aux hormones. Les Oiseaux sont, à cet égard, exceptionnellement favorables par l'existence de deux sortes de caractères : les uns sensibles à l'excitation ovarienne (oviducte, crête), les autres à une inhibition ovarienne (plumage et ergot).

On ne peut mesurer exactement ces actions, mais on peut savoir si elles sont suffisantes pour modifier totalement les caractères sensibles, si elles ne sont que partiellement suffisantes ou totalement inefficaces (C CHAMPY, 1936).

Chez les Mammifères, le cycle œstral se rétablit généralement au moins un certain temps, avec son rythme normal. Il serait intéressant de savoir si l'action ovarienne sur le développement du tractus est aussi forte que celle d'un ovaire normal qui, on le sait, n'est pas maximale. Nous n'avons pas eu l'occasion de l'étudier en détail. Dans les cas examinés, l'ovaire régénéré nous a paru provoquer un développement utérin identique à celui d'un ovaire normal.

Chez les Oiseaux, l'état hormonal suffisant est rétabli avec un petit nombre d'ovocytes mûrs ou près de la maturité, mais il ne l'est pas si l'ovocyte ne mûrit pas. Les Oiseaux présentent ceci de commode que la ponte est un critérium du bon état de maturité des voies génitales, puisqu'elles fabriquent l'albumine et la coquille. La crête et son tissu d'œdème en sont un critérium chez la poule. Chez la faisane argentée, un

léger gonflement du rouge de l'œil en est aussi le signe.

Les poules castrées partiellement qui pondent ont une crête aussi belle que celle des témoins. Nous avons vu une poule dont l'ovaire était réduit à deux ovocytes : l'un, mûr, était prêt à être pondu, l'autre avait la taille d'une tête d'épingle. Cette poule avait un oviducte normal de poule mûre et une crête de poule mûre. Un seul œuf avait donc suffi à réaliser l'état hormonique suffisant.

L'action inhibitrice n'est pas du tout parallèle à l'action hormonique ainsi que C. CHAMPY l'a montré (1936). Cela résulte d'ailleurs de cette observation courante que l'action chalonique persiste quand l'action hormonique régresse à l'automne.

Pour maintenir l'action chalonique, il faut peu d'ovaire et il n'a pas besoin d'être mûr. Il semble même que cette action fléchisse à la période de maturité complète, ainsi que CHAMPY l'a observé chez quelques castrats partiels. On ne peut, en tous cas, admettre que ce soit la même hormone : la folliculine, qui soit le seul support des deux actions. Nous avons vu un seul œuf mûr produire un effet hormonal total. Nous verrons qu'un fragment d'ovaire sans ovocytes peut produire un effet chalonique total.

On ne comprendrait pas pourquoi l'action hormonique a disparu dans des ovaires complets ou réduits où l'action chalonique reste aussi intense qu'avant. Il faut donc penser qu'il y a dans l'ovaire des substances chaloniques non œstrogènes que nous ne connaissons pas encore.

L'idée que les hormones hypophysaires jouent un rôle dans le déterminisme de la nature de la sécrétion interne ovarienne est très vraisemblable et s'impose presque. Si c'est une hormone gonadotrope qui détermine la maturation, elle détermine par là la fabrication d'hormone œstrogène. Si c'est en partant d'un matériel commun à la folliculine et aux autres chalone que celle-ci est formée, comme on est en droit de le supposer, on comprend l'antagonisme relatif de l'action œstrogène et de l'action inhibitrice et on comprend aussi que cet antagonisme se manifeste surtout dans les ovaires réduits.

Il est des circonstances où une action qui paraît bien aussi de cause hypophysaire fait fléchir brusquement l'élaboration d'hormone œstrogène, c'est ce qui arrive pendant l'incubation où l'ovaire cesse de mûrir des ovocytes tandis que la crête se flétrit. Les recherches de RIDDLE, BATES et DYKSHORN (1932) et LEBLOND (1937) chez les pigeons indiquent bien que l'hypophyse est en cause et élabore alors quelque chose de spécial.

Remarquons que rien ne nous permet actuellement d'affirmer si les substances œstrogènes élaborées par l'ovaire sous l'influence de l'hormone gonadotrope de l'hypophyse viennent des ovocytes et des follicules mûrs seulement, ou bien si l'hypophyse exerce parallèlement son action sur la maturation des œufs et sur la nature de la sécrétion interne ovarienne.

On peut signaler, en faveur d'une modification hypophysaire pendant l'incubation, l'importance des phénomènes neuro-psychiques dans le déterminisme de

l'incubation : la présence d'abris, de cachettes, la possibilité de s'isoler, le fait que la mère ou le couple trouve un nid d'un certain type qui lui convient, jouent dans toutes les espèces d'Oiseaux que nous avons observées, un rôle qu'on ne peut contester.

Chez les Mammifères la question de l'existence d'un prolactin B agissant sur le corps jaune est, on le sait, encore discutée, ZONDEK (1933), EVANS, SIMPSON et AUSTIN (1933), etc., mais les modifications de l'hypophyse pendant la grossesse sont certaines.

Le corps jaune paraît inhiber, dans une certaine mesure, la maturité des follicules (CHAMPY et P. GLEY, 1927). C'est d'ailleurs la seule façon dont on puisse comprendre que les follicules cessent en général de mûrir pendant la grossesse, alors que l'hormone gonadotrope est exceptionnellement abondante.

L'arrêt de maturation pendant la lactation paraît dépendre aussi d'une hormone hypophysaire : la prolactine, qui agit sur les pigeons en faisant développer leur jabot (RIDDLE, BATES et DYKSHORN, 1932) et provoquant une régression des glandes génitales (CHAMPY et COLLE). C'est un phénomène analogue, mais sans doute différent de celui qui fait intervenir l'hypophyse dans le cycle gravidique.

La régénération des glandes génitales et le sexe. —

Une question se pose ici : nous avons étudié une régénération banale et une maturité de cause hypophysaire. Cette dernière est commune, ainsi qu'on sait, aux deux glandes génitales. Mais la régénération banale

est-elle sexuellement orientée ? L'ablation d'un fragment de glande génitale provoque-t-il un appel à la régénération obligatoirement de sexe homologue ou une simple régénération gonadique sans que la question du sexe intervienne ?

Cette dernière alternative paraît être la vraie. En pratique, quand on enlève de l'ovaire en en laissant un peu, c'est de l'ovaire qui se régénère. C'est obligatoire chez les Mammitères ou le tissu mâle (cordons sexuels primaires) a disparu. C'est la règle chez les Batraciens et les Oiseaux dans l'ovaire, son architecture étant spéciale et le reliquat renfermant généralement de petits ovocytes déjà différenciés comme tels. Dès que la croissance compensatrice se manifeste, ils grossissent en donnant la seule chose qu'ils peuvent donner : des ovocytes de grande taille élaborant des hormones femelles.

Mais il est des cas où l'on obtient des ovocytes dans la régénération des testicules qui n'en renfermaient pas auparavant.

Chez les Batraciens, le testicule atrophié par le jeûne a pu reproduire entre les mains de C. CHAMPY (1922) un véritable ovaire aux dépens de son épithélium germinatif qui persiste chez les tritons. Chez les grenouilles, HARMS (1909), LAUCHE (1915), CHAMPY (1924), ont vu au cours des régénérations testiculaires se produire aux dépens des gonies primitives de nombreux ovocytes, ce qui tend à faire penser que le sexe de ce qui se régénère importe assez peu, pourvu qu'il y ait production de glande génitale.

Comment interpréter autrement les faits de PEZARD, ZAWADOWSKY (1922), maintes fois vérifiés depuis (DOMM, BENOIT, CHAMPY), que la castration ovarienne totale des Oiseaux entraîne la croissance en un testicule de la glande droite restée ordinairement à l'état de cordons sexuels primaires : l'appel à la régénération utilise le tissu génital qu'il trouve ; le sexe de ce qui viendra dépend de conditions secondaires. La régénération de testicule aux dépens des cordons sexuels primaires de la glande gauche n'est pas rare non plus.

Nous avons pu voir que la disparition totale de l'ovaire n'est pas nécessaire pour faire partir le développement de la glande droite. Nous avons examiné deux poules : une de race Leghorn doré, une de race Houdan qui, après une castration imparfaite ont régénéré de l'ovaire en même temps que la glande droite se développait. La première, ayant peu de résidu ovarien, s'est d'abord masculinisée. Il lui poussa une crête droite témoin extérieur de la régénération testiculaire à droite : l'année suivante, le régénérat ovarien devenant suffisant au point de vue chalone, le plumage se reféminisa, mais la crête se maintint du type mâle. A l'autopsie, on constata la présence d'un petit testicule à droite, d'un résidu ovarien à ovocytes très petits à gauche, avec testicule embryonnaire développé dans les cordons sexuels primaires gauche ; oviducte pas développé.

La poule Houdan, castrée plus imparfaitement, ne masculinisa jamais son plumage, mais il lui poussa une crête de type coq, nettement différente de celle de

la poule dans cette race. A l'autopsie on trouva un testicule à droite, et, à gauche, un assez gros résidu ovarien composé exclusivement de tissu thécal sans ovocytes et un testicule presque aussi développé que le droit. Oviducte de poule castrée totalement.

Chez ces deux animaux, l'appel à la régénération a activé la glande droite et les cordons primaires gauches qui ont paru absorber toutes les facultés de croissance génitale de l'organisme, puisque l'ovaire n'a ni mûri, ni secrété d'hormone œstrogène. L'hormone mâle dominait, comme le montre l'état de la crête et du tractus. L'appel à la régénération semble donc disparaître quand il est, si on peut dire, satisfait par une quantité suffisante de glande génitale, quel qu'en soit le sexe. Il en est un peu ainsi de l'influence maturative. Le testicule droit régénéré par une poule est souvent spermatogène et va jusqu'à la formation de spermatoocytes et de spermatozoïdes. Nous l'avons toujours vu rester au stade spermatogonial quand il restait une quantité appréciable d'ovaire. Cela peut être une coïncidence, car les observations de glande droite régénérée seule montrent que la maturation de cette glande est lente et irrégulière.

L'indifférence sexuelle de l'appel à la régénération, explique bien que STEINACH (1910) ait été obligé de castrer les mâles auxquels il greffait ensuite un ovaire et leur propre testicule, ou d'opérer inversement sur les femelles. L'appel à la régénération est nécessaire pour qu'une greffe puisse durer, et il n'existerait pas si l'on n'avait pas extirpé ou diminué la glande géni-

taille, mais il agit alors sur l'une et l'autre glande en favorisant leur croissance et facilitant la prise. Tous les auteurs qui ont tenté des greffes de glande génitale ont fait des observations de même sens : BERTHOLD (1849), ROXAS (1926), DOMM (1924), LIPSCHUTZ.

INFLUENCE DES HORMONES FEMELLES SUR L'OVAIRE

Si la diminution de l'ovaire provoque une poussée de croissance, inversement l'apport d'ovaire doit provoquer une régression de la glande.

Cet apport peut être fait sous forme de greffe, mais c'est alors le fragment greffé en surplus, le moins bien nourri, qui est frappé et dégénère rapidement. La greffe d'ovaire chez un sujet castré prend, au contraire facilement, que ce sujet soit d'origine mâle ou femelle.

Chez les canards, nous avons observé de nombreux transplants ovariens qui ont vécu de 6 à 12 mois, et ont exercé leur influence chalonique. Les ovocytes n'ont jamais atteint la maturité, ni eu tendance à l'atteindre, sauf quand il s'agissait d'auto-greffes. Certains fragments ovariens ont crû beaucoup, donnant des nappes étendues d'ovocytes de la grosseur d'une tête d'épingle et exerçant une action féminisante totale. Le transplant d'ovaire à des mâles normaux n'a jamais survécu non plus. Si la maturation des transplants

paraît difficile, c'est qu'ils sont généralement vascularisés dans des conditions très anormales. Une bonne vascularisation paraît en effet une condition essentielle de la maturation des œufs énormes des Oiseaux.

Chez les grenouilles mâles, C. CHAMPY (1924) a montré que la transplantation de testicules supplémentaires entraîne des dégénérescences massives dans les leurs propres. La transplantation d'ovocytes à une femelle paraît agir de même sur l'ovaire, mais les dégénérescences sont moins massives parce que la quantité d'ovaire qu'on peut transplanter dans le sac lymphatique d'une grenouille est limitée. Il semble bien, toutefois, que les faits soient parallèles à ceux observés chez le mâle.

En somme, il semble que ce soit une règle générale que toute tentative pour augmenter dans l'organisme la quantité de tissu sexuel provoque des dégénérescences compensatrices qui tendent à rétablir la proportion normale. C'est le corollaire précis de l'hypertrophie compensatrice et de la régénération provoquée dans les conditions inverses. Mais cette question est fort difficile à étudier avec des transplantations.

Une question se pose ici : les substances déversées dans le sang par les glandes génitales et notamment les hormones connues, jouent-elles un rôle dans ces processus de régulation ? Dans ce cas, leur introduction en excès doit produire des dégénérescences. Il semble bien qu'il en soit ainsi. Nombre d'auteurs ont signalé les dégénérescences des glandes génitales à la suite d'injections hormonales. HABERLANDT (1927) pro-

duit une stérilité ovarienne passagère avec la folliculine ou les hormones placentaires (Cf. KLEIN, 1929), GOLDING et RAMIREZ (1928), avec deux unités rat, retardent le développement de l'ovaire. COURRIER, KEHL et RAYNAUD (1929), COURRIER (1930), voient disparaître l'activité génitale sans lutéinisation ; KUHN, d'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON (1930 et 1931), obtiennent une atrophie ovarienne avec arrêt de développement des follicules, puis les mêmes auteurs (1932), obtiennent la stérilité constante de rats immatures. DEL CASTILLO et CALATRONI (1930), DEL CASTILLO (1932), voient la folliculine empêcher la maturation et, si on prolonge son action, produire un arrêt de l'activité folliculaire et une diminution de la sécrétion de folliculine. BIALET-LAPRIDA observe la diminution de poids des ovaires, des atrésies intenses qui se réparent ensuite. Les injections paralysent l'hypertrophie compensatrice de l'ovaire. HALPERN et d'AMOUR (1936) produisent, après huit semaines, des altérations folliculaires et l'augmentation du tissu interstitiel.

ALLEN (1928), avait déjà obtenu chez le singe de nombreux follicules pluri-ovulaires.

Par contre, d'autres auteurs ont obtenu des résultats négatifs : LIPSCHUTZ (1930), BOURG (1931), FRANCK (1922), BROUHA et SIMONNET (1925), KATZMANN (1932), MOORE et PRICE (1932), MITCHELL (1932), MAGATH et ROSENFELD (1934), WADE et DOISY (1935).

CALATRONI (1934) obtient des régressions qui se réparent malgré la continuation du traitement comme s'il y avait immunisation.

La question, on le voit, reste confuse. Cependant, beaucoup d'auteurs ont employé des doses sans doute trop faibles.

Nous avons cherché à nous faire une opinion sur cette question controversée et nous avons injecté de la folliculine pendant des temps divers à des femelles d'espèces variées. Nous avons employé des doses fortes et même très fortes ($1/4$ à 1 c/m cube de solution de folliculine à $2/1000$) (1).

Mammifères. — Nous commencerons l'étude par eux, parce que l'ovaire des Mammifères est le mieux étudié ; les dégénérescences qu'on peut trouver dans un ovaire normal sont aussi bien connues. On se trouve donc sur un terrain solide pour apprécier les altérations possibles.

Nous avons opéré sur de jeunes rats impubères ou pubères, sur des cobayes et sur quelques lapins.

Les dégénérescences apparaissent tôt et après une seule injection *forte* de folliculine (1 milligr.). Les altérations qu'on observe sont les suivantes après 48 heures chez le rat : beaucoup d'ovocytes sont fragmentés dans les gros follicules qui paraissent avoir dans leur granulosa des mitoses anormalement nombreuses. Ce phénomène a été vu déjà par GOLDING et RAMIREZ (1928). Quelques follicules ont résorbé leur œuf et sont en voie d'atrésie ; les cellules de la granu-

(1) Nous remercions la maison ROUSSEL qui a bien voulu nous fournir le benzoate de folliculine dont nous nous sommes servi.

losa ont envahi le follicule, la thèque se gonfle en commençant à se scléroser, mais sans aucune indication de transformation en corps jaune, conformément à ce qu'a vu COURRIER (1930) et contrairement à ce qu'indique HOHLWEG (1934). Le liquide folliculeux n'augmente pas, aucun follicule ne paraît vraiment mûrir.

D'autre part, on ne trouve pas dans l'ovaire de follicules moyens, même quand il s'agit de jeunes rates impubères de 30 gr. où, normalement, ces follicules dominent. On a donc provoqué une maturation plus rapide des follicules moyens comme semblent l'indiquer les mitoses nombreuses de la granulosa et son épaisseur anormale. Les petits ovocytes latents n'ont pas manifesté de tendance à croître.

La fragmentation des ovocytes dans les gros follicules paraît elle-même résulter d'une tendance à la croissance devenue anormale. Nous avons trouvé des mitoses dans les ovocytes chez une jeune rate impubère injectée, après 48 heures, mitoses qui paraissent d'ailleurs atypiques. Dans les noyaux restés au repos, on note un nucléole énorme et irrégulier, une membrane nucléaire chiffonnée comme par un trouble de la tension superficielle, une chromatine agglutinée en grumeaux comme pour une prophase précipitée. Les ovocytes fragmentés sont divisés en quatre à seize cellules, pourvues pour la plupart d'un noyau qui paraît anormal, clair et chiffonné. Ces divisions donnent quatre à seize et même vingt cellules qui dégénèrent bientôt. Parfois, on trouve à côté de l'ovocyte altéré de

petites cellules qui ressemblent à des globules polaires. Chez le cobaye, nous avons retrouvé les mêmes altérations aussi intenses, chez la lapine elles ont paru plus discrètes, mais la dose était moindre.

Dans le corps vitellin des ovocytes, même non fragmentés, on observe des modifications singulières. La substance colorable se groupe à la périphérie en une sorte d'anneau coupé ou non par des travées de cette même substance. C'est dans des follicules de cet aspect que la fragmentation de l'ovocyte apparaît et cette altération du corps vitellin semble la précéder. Il y a aussi des ovocytes qui dégénèrent sans se diviser laissant un chorion épaissi et homogène dans lequel se trouve un magma sans structure.

Les petits ovocytes paraissent dégénérer en partie par pycnose du noyau accompagnée d'un gonflement des cellules folliculeuses très aplaties qui les entourent. Ces cellules forment souvent un épaississement latéral en croissant qu'on ne trouve pas dans les ovaires normaux. Cet épaississement est formé de cellules cubiques alors que la thèque des petits ovocytes normaux est formée de cellules très plates. L'ovocyte une fois dégénéré, il reste à sa place une cicatrice formée par un cercle de cellules folliculeuses cuboïdes. Si les doses sont faibles, les petits follicules ne dégénèrent pas tous. Ceux qui ne dégénèrent pas paraissent croître vite et enfermer deux ovocytes à la fois avec une très grande fréquence, ce qu'a vu déjà ALLEN (1928) et ce que nous avons retrouvé.

Si l'injection de folliculine est répétée 4 fois en 8 jours

(ce que nous avons fait sur des souris jeunes, des rats et des cobayes), on ne trouve plus beaucoup de fragmentation d'ovocytes, et seulement dans les ovocytes moyens. On retrouve de gros follicules avec d'intenses mitoses dans leur granulosa, quelques-uns avec des ovocytes encore normaux, la plupart avec des ovocytes dégénérésents. La granulosa est épaissie, à cavité petite.

On rencontre entre ces follicules de très nombreuses cicatrices de follicules atrétiques ayant des cellules thécales encore assez gonflées, mais évoluant évidemment vers la sclérose sans tendance à la lutéinisation ; c'est la trace des altérations observées dans les premiers jours et passées à l'état cicatriciel. La taille diverse de ces cicatrices montre que les unes proviennent de gros follicules, les autres de follicules moyens ou petits. Ces cicatrices ne montrent pas de tendance à former des corps jaunes ni des membranes de Slavjanski.

Il semble qu'il y ait eu, entre les injections, des périodes où l'évolution de nouveaux follicules à pu se faire, et que ce soit au moment où la folliculine, étant en partie résorbée et excrétée, son taux a baissé dans l'organisme de ces animaux. Ces périodes d'excitation dûes peut-être à une tendance à la régénération, semblent alterner avec des périodes de dégénérescence brutale.

Si l'on répète les injections tous les deux jours pendant 8 à 24 jours, on obtient des lésions plus intenses. Après 4 injections on trouve chez le rat des follicules atrésiés nombreux et de nombreuses pycnoses dans les

petits ovocytes. Leurs cellules folliculeuses se gonflent et se multiplient, forment une sorte de croissant latéral et lorsque l'ovocyte a dégénéré, une petite cicatrice constituée de cellules folliculeuses groupées en cercle qui semblent ensuite évoluer vers la régression. Il n'y a plus que de rares follicules.

Après 8 à 12 injections à deux jours d'intervalle, l'ovaire est complètement dégénéré. Il est réduit à son stroma, ne présente plus de petits, ni gros follicules. Son volume est extrêmement réduit. Il reste encore parfois un ou deux gros follicules à granulosa épaisse à ovocytes dégénérescents.

L'ovaire est alors constitué à peu près exclusivement par son stroma conjonctif et par des productions anormales que nous étudierons en détail plus loin. Il est évidemment stérilisé.

Il est à remarquer que du 12^e au 20^e jour apparaît à la surface de l'ovaire une bande de tissu scléreux formé de conjonctif fibreux et assez épaisse. En même temps, l'épithélium germinatif s'élève, devient cylindrique avec une tendance à former des papilles et des invaginations. Il semble bien que la formation de cette bande scléreuse corticale, qui n'apparaît nettement qu'assez tardivement, débute d'assez bonne heure et qu'elle soit en relation avec la dégénérescence des petits follicules et du stock d'ovocytes jeunes qui occupent toujours une situation superficielle. Très souvent en exudat albumineux remplit la chambre ovarienne formée chez les Rongeurs par un repli péritonéal.

Ainsi l'injection de forte doses répétées de folliculine

produit une stérilisation complète de l'ovaire. Les dégénérescences débutent tôt. Au début, les altérations qu'on observe semblent ressortir d'une précipitation exagérée de la maturation des follicules dont les signes sont : l'épaississement de la granulosa des follicules gros et moyens, les mitoses et fragmentations des ovocytes, la maturation précipitée de nouveaux follicules qu'on trouve souvent pourvus de deux ovocytes. Tous ces phénomènes aboutissent à une dégénérescence rapide et brutale et à l'épuisement du stock ovulaire. Jamais les follicules n'ont paru arriver à maturité, se rompre et former des corps jaunes.

Productions pathologiques dans les ovaires des femelles folliculinisées.

Les ovaires des femelles folliculinisées présentent du 12^e au 28^e jour des altérations remarquables. La rete ovaris qui est généralement réduit à très peu de chose chez la rate et la cobaye normales, devient végétant et s'hypertrophie.

KUND, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON (1930-1931) ont déjà noté cette hypertrophie.

On se demande s'il y a une hypertrophie directe par la folliculine comme celle qui se manifeste dans l'utérus ou dans la trompe, ou si c'est un effort de régénération comme celui que nous allons étudier dans l'épithélium ovarien.

Il est à remarquer que, dans le testicule des Oiseaux,

le rete testis s'hypertrophie considérablement dans les régénérations consécutives à des castrations subtotaies. Il est donc bien possible qu'il ne s'agisse que d'une régénération compensatrice.

Cette régénération est évidente dans les ovaires d'animaux folliculinisés une seule fois et laissés ensuite au repos. Si tous les ovocytes n'ont pas été atteints, ceux qui restent croissent et forment rapidement des follicules normaux et le cycle œstral que nous avons contrôlé par l'examen de frottis vaginaux se rétablit rapidement. Nous savons, par l'étude du chapitre II, que les glandes génitales diminuées régénèrent ce qu'elles peuvent avec ce qui reste, c'est ce qui se produit dans les testicules d'Oiseaux castrés partiellement où le reste testis participe à cette régénération. C'est donc très probablement le même phénomène qui joue ici.

Quoi qu'il en soit du mécanisme, on obtient très régulièrement, après 12 à 28 jours, des adénomes de la région hilare de l'ovaire formés de tubes épithéliaux cylindriques en même temps qu'une hypertrophie du rete ovaris.

Nous avons d'abord pensé que cet adénome était une production tubaire. La trompe, en effet, croît rapidement sous l'influence de la folliculine, notamment dans la région du pavillon qui végète jusqu'au hile de l'ovaire, souvent en se reployant bien plus qu'à l'état normal.

Mais l'épithélium tubaire a des caractères tout différents des cellules de nos adénomes : cellules claires, pour la plupart ciliées, assez petites. Au contraire, les

productions adénomateuses ont des cellules hautes assez grandes, sans différenciation spéciale.

A vrai dire, elles ne ressemblent pas non plus aux végétations du rete ovaris qui restent anfractueuses avec un épithélium assez bas. Cependant, nous avons vu en plusieurs points l'épithélium haut et clair des tubes adénomateux se continuer avec celui du rete ovaris. Nous devons donc admettre cette origine en même temps qu'une transformation qui aboutira aux productions adénomateuses. Comme des transformations du même ordre s'observent dans le rete des testicules de canard castré, cette possibilité ne nous surprend pas outre mesure.

Kystes épithéliaux de l'ovaire. — Les ovaires stérilisés après des injections de folliculine prolongées présentent constamment et bilatéralement des kystes à épithélium cylindrique. Ces kystes ne ressemblent en rien à des follicules. Ils sont tout à fait identiques aux petits kystes qu'on rencontre fréquemment dans les ovaires de femme, et qui sont issus de l'épithélium germinatif.

KELLER (1928), WALLART (1931) ont particulièrement étudié ces productions. Ils ont montré leur origine épithéliale aux dépens d'invaginations. Ils ont montré aussi qu'ils paraissent correspondre à une sorte d'effort de régénération de l'épithélium germinatif dans les ovaires plus ou moins scléreux.

Cette origine nous paraît évidente ici, car l'épithélium germinatif hyperplasié montre une tendance

évidente à végéter. On trouve de petites invaginations. D'autre part, ces kystes présentent les caractères des kystes épithélio-germinatifs : tendance à former des végétations papillaires, tendance, dans d'autres cas, à se transformer en kystes muqueux, c'est-à-dire les deux flexions qu'on trouve régulièrement dans les kystes de l'ovaire.

D'autre part, ils apparaissent souvent loin du hile où se trouve le rete et près de la surface. Enfin, il est une remarquable coïncidence de leur formation expérimentale et de leur formation pathologique, c'est leur coexistence avec une sclérose superficielle que KELLER (1928) avait déjà notée.

KELLER considère que l'ovaire plus ou moins stérilisé tend à reformer les cordons de Pflüger comme il en reforme annuellement chez les Sélaciens et probablement chez tous les Vertébrés inférieurs et aussi chez quelques Mammifères. Il a même vu se reformer dans l'ovaire de Carnassiers âgés, à leurs dépens, de petits ovocytes qui sont d'ailleurs destinés à dégénérer.

Chez les Mammières où la régénération ovarienne est supprimée chez l'adulte, notamment chez la femme, ils ne peuvent plus former d'ovocytes, mais l'appel à la régénération affecte cependant l'épithélium germinatif, le seul reste ovarien ; il ne peut cependant végéter que sous des formes banales. C'est cette explication qui paraît devoir être acceptée ici.

Ainsi l'appel à la régénération aboutit dans un ovaire stérilisé à des productions kystiques pathologiques qui

sont identiques à celles qui sont l'origine des kystes ovariens.

L'analogie de ce résultat expérimental avec les faits pathologiques est évidente : c'est dans des ovaires scléreux ou scléro kystiques que de tels kystes apparaissent, surtout chez la femme, et c'est de tels ovaires que nous avons produits.

L'ovarite sclérokystique présente d'ailleurs des lésions qui ne sont pas sans rappeler celles que nous avons obtenues dans les follicules avec notre expérimentation, ce qui ne veut pas dire que la folliculine y joue un rôle quelconque. Des transformations analogues de l'ovaire aboutissent simplement aux mêmes conséquences.

Que deviennent ces kystes ? Nous avons entrepris des expériences prolongées pour le savoir. Elles ne sont pas encore dépouillées.

Le rôle du corps jaune. — Il s'est trouvé que des rates injectées possédaient un corps jaune dans leur ovaire. Nous avons observé que les images de dégénérescence prenaient alors un aspect particulier. Le corps jaune ne présente, après 4 ou 6 injections, aucune altération. Il paraît persister en bon état (cela fait 12 à 18 jours) alors que le cycle du rat est de 5 à 6 jours au plus. Il s'agissait, bien entendu, de rates non gravides.

Chez ces animaux, tous les follicules atrétiques présentent une tendance à se transformer en corps

jaune. La thèque se gonfle, on y voit des mitoses nombreuses. Ce gonflement aboutit à former un petit corps jaune annulaire qui finit, après 8 à 12 jours, par dégénérer en formant une sorte de membrane de Slavjanski.

Cette tendance à la lutéinisation des follicules atrétiques s'observe dans les follicules gros et moyens. Les petits ovocytes dégèrent comme dans les autres cas et le résultat final est le même : la stérilisation.

Cette observation nous a amené à injecter à des rates ou des cobayes d'abord de la folliculine et ensuite en même temps qu'elle, soit du proluton, soit de l'extrait de corps jaune préparé selon la technique de CHAMPY et KELLER (1928). Les résultats ont été sensiblement analogues dans les deux cas : on a obtenu une lutéinisation des follicules atrétiques avec mitoses dans leur thèque, formation de corps jaunes creux, mais tout à fait typiques quant à leur structure lutéinique. Ces follicules dégèrent en formant de véritables membranes de Slavjanski. De plus, il se forme une sorte de tissu interstitiel secondaire de la thèque de certains follicules atrétiques. La régression des petits follicules marche comme dans les autres cas.

Les substances actives d'origine lutéinique agissent donc en provoquant une tendance à la lutéinisation qu'on n'observe pas dans l'action de la folliculine seule. C'est une sorte *d'induction homologue* qui est très remarquable et qui explique certains faits de l'évolution ovarienne normale (1).

(1) Ceci explique que KLEIN ait vu une lutéinisation avec les

Ainsi, dans des ovaires de femme gravide, nous avons trouvé fréquemment cette lutéinisation partielle des follicules atrétiques. Cette expérimentation montre que la présence du corps jaune gravidique est au moins un des facteurs de cette évolution spéciale.

Interprétation des faits. — En présence de cette induction homologue nette dans le cas du corps jaune, nous nous sommes demandé si les faits d'atrésie par la folliculine ne devaient pas, par symétrie, être interprétés d'une manière analogue. En effet, il semble bien qu'on ait, au moins au début, une maturation folliculaire précipitée et que, si elle devient abortive, c'est en raison de sa précipitation même. On peut donc interpréter l'action de la folliculine comme une excitation folliculaire catastrophique parce qu'elle est excessive. De cette excitation témoignent les mitoses très nombreuses dans la granulosa, du moins tant que l'ovocyte inclus est relativement en bon état.

La présence de l'ovocyte paraît être une condition *sine qua non* de ces mitoses. Dès qu'il a dégénéré, elles cessent et des pycnoses nombreuses apparaissent mais sans formation de beaucoup de liquide. COURRIER paraît avoir vu surtout ces mitoses. De cette excitation encore témoignent les mitoses de l'ovocyte et sa frag-

extraits placentaires qui renferment diverses hormones, notamment une hormone qui agit comme celle du corps jaune (CHAMPY et KELLER). Peut-être les auteurs comme HOLWEG qui ont obtenu une lutéinisation avec la folliculine n'ont-ils pas employé une préparation tout à fait pure.

mentation fréquente. Ce sont là des phénomènes de maturité qui, dans notre expérience, sont simplement provoqués à contre-temps avec précipitation.

En faveur de la même idée milite le parallélisme de ce qu'on observe dans le testicule d'animaux traités par la folliculine ou la testostérone. TUCHMANN (1936) a montré qu'à de fortes doses la folliculine produit la stérilisation du testicule par atrophie de la spermatogénèse. COUJARD (1937), qui a étudié l'action de la folliculine et de la testostérone à court terme sur le testicule impubère, a vu, au contraire, la spermatogénèse se précipiter au début, d'ailleurs de façon irrégulière, aboutissant à des dégénérescences.

Enfin, nous avons un moyen de provoquer une évolution précipitée des glandes génitales : c'est d'injecter des substances gonadotropes de l'hypophyse à des animaux jeunes. Dans le cas du testicule on obtient avec l'urine de femme enceinte la même accélération suivie de dégénérescences (BULLIARD et CICERO, 1932).

L'hypophyse intervient elle dans les dégénérescences ovariennes ?

Dans le cas des femelles l'hormone gonadotrope agit évidemment en provoquant une maturation des follicules (ASCHHEIM et ZONDEK, 1927 ; HOHLWEG et DOHRN, 1932 ; EVANS et BERKELEY, 1933 ; EVANS, SIMPSON et AUSTIN, 1933 ; COLLIP, SELYE et THOMPSON, 1933 ; ZONDEK, 1933).

Nous avons essayé de traiter de jeunes femelles par l'hormone gonadotrope à doses assez fortes afin d'examiner si les résultats produits étaient les mêmes qu'avec la folliculine. S'ils étaient identiques dans le détail, nous avons une raison de penser que l'hypophyse intervenait, ce qui permettait de croire à première vue le fait que nombre d'auteurs ont vu la folliculine réagir sur l'hypophyse. SPENCER, D'AMOUR et GUSTAVSON (1932), LÉONARD, MEYER et HISAW (1931), ZONDEK (1936), HAUPSTEIN (1931) admettent que la folliculine inhibe l'hypophyse. ENGLE (1931) admet au contraire qu'elle l'active. LANE (1935) constate une activation, puis une inhibition. On n'est pas d'accord d'ailleurs sur la nature des transformations hypophysaires. MARTIN (1936), BURROWS (1936) trouvent une augmentation de cellules chromophobes, DESCLIN (1935) une augmentation des basophiles. BURROWS trouve aussi une absence de cellules chromophiles typiques ; SCHUMAKER et LAMONT (cités par ZONDEK) ne trouvent aucun changement.

Comme on le voit, la réaction de l'hypophyse n'est pas histologiquement évidente. On sait au reste (FISCHER, 1905) que la castration modifie profondément l'hypophyse.

Les résultats que nous avons obtenus (1) sont nets et intenses. En 24 heures, l'ovaire est congestionné, œdémateux. De gros follicules ont mûri et sont pleins

(1) Nous nous sommes servi pour nos injections d'hormone Roussel, extraite du sang de jument gravidé à 3 centigr. par animal.

de liquide. Quelques petits follicules ont dégénéré, mais cette dégénérescence paraît être le fait de la compression par les gros follicules et l'œdème. La thèque des follicules tend à se gonfler.

Après 3 jours, des follicules se sont rompus ou atré-
siés et transformés en corps jaune, ce qui n'a pas
empêché d'autres follicules de grossir et de mûrir.
Quelques follicules sont atrétiques. Après 5 jours,
l'ovaire est énorme, bourré de corps jaunes et de
gros follicules. Il est aussi gros qu'un ovaire de cobaye.
Il y a une légère hyperplasie du rete, pas mal de gros
follicules en voie d'atrésie. Nous avons trouvé sou-
vent, dans de gros follicules, des ovocytes divisés en
deux.

Les altérations du début diffèrent beaucoup de celles
produites par la folliculine et éliminent l'idée que
celle-ci agit par l'intermédiaire des transformations
hypophysaires. C'est bien une action directe sur
l'ovaire.

Les altérations après 3 ou 5 jours sont d'interpréta-
tion difficile. On retrouve des phénomènes communs,
notamment la fragmentation des ovocytes des gros
follicules que quelques auteurs (MORICARD, 1934, par
exemple), considèrent comme caractéristiques.

Mais dès qu'on a fait croître les follicules, on a
produit de la folliculine, même avec l'hormone gona-
dotrope, et il ne faut pas s'étonner de retrouver des
analogies. Il y a en tous cas une très grande différence
d'intensité entre les dégénérescences produites par
l'hormone gonadotrope et la folliculine, la première

atteignant peu les petits ovocytes. Il y a d'importantes différences de modalité : pas de lutéinisation avec la folliculine alors qu'elle est intense avec l'hormone gonadotrope ; réaction vive de la zone superficielle et du rete à la folliculine, etc.

En somme, les faits sont favorables à l'idée d'une action folliculaire directe qui correspond bien aussi à la notion de régulation de la croissance ovarienne par les substances élaborées par l'ovaire lui-même.

Si l'hypophyse intervient, ce ne serait que dans la maturation des follicules et encore cette maturation, intense avec les hormones hypophysaires, s'arrête toujours à mi-chemin et sans grande formation de liquide folliculeux avec les hormones ovariennes.

Action d'hormones mâles sur l'ovaire. — Puisque l'étude de la régénération nous avait appris que le stimulus à la croissance qui résulte de la diminution des glandes génitales était indépendant du sexe de ces glandes, il était logique de se demander si les dégénérescences produites par un excès de substance hormonale n'étaient pas aussi indépendantes de la nature sexuelle -- si on peut dire -- de ces hormones.

Cette idée nous est venue tardivement et nous n'avons pas encore dépouillé les expériences faites avec la testostérone. Nous avons seulement étudié, chez le cobaye, l'action de lipoides testiculaires donnés en nourriture aux animaux. L'ingestion de lipoides s'est montrée en effet chez le mâle aussi active que l'injection qui est assez mal supportée. Les lésions obtenues

après six semaines de traitement sont tout à fait identiques et presque aussi intenses que celles obtenues par des injections de folliculine, ce qui nous dispensera de les décrire à nouveau.

On trouve la dégénérescence d'ovocytes gros et petits, leur fragmentation, la production d'une zone scléreuse à la surface de l'ovaire, l'atrésie des follicules gros et moyens, et enfin, la production de kystes aux dépens de l'épithélium germinatif et l'hyperplasie du rete testis. On trouve aussi des kystes à épithélium cylindrique. Ils présentent même cette particularité qu'ils sont plus gros et plus distendus par une sécrétion abondante que si on emploie la folliculine. Il n'y a donc aucun doute que les hormones mâles et femelles agissent dans le même sens.

Ceci est exactement symétrique de ce que nous avons vu lors de l'étude de la régénération, et nous montre que les produits hormonaux des glandes sexuelles ont, sur ces glandes, une action régulatrice indépendante de leur nature mâle ou femelle.

Cette sexualité des produits endocrines est d'ailleurs toute relative ainsi que CHAMPY l'a montré maintes fois, puisque chacun d'eux existe dans les deux glandes, mais en proportions différentes. Comme les extraits lipoïdes testiculaires renferment un peu de folliculine, la question se pose de savoir si ce n'est pas cette folliculine qui a agi.

En l'absence actuelle des résultats obtenus avec la testostérone pure, la question ne peut être rigoureusement tranchée. Cependant, la teneur en folliculine de

nos extraits testiculaires est très faible comme le montre l'action sur le tractus génital de femelles castrées qui a été essayée au Laboratoire et les lésions ovariennes sont fortes, aussi fortes qu'avec des doses massives de folliculine.

D'autre part, CHAMPY a montré de nombreuses actions parallèles de la folliculine et de la testostérone, notamment en ce qui concerne l'action sur le plumage des Oiseaux. Ces actions parallèles semblent tenir à leur structure commune (noyau de phénanthrène). Il est possible de penser que ce noyau commun joue le rôle principal dans les phénomènes de régulation de croissance indépendamment des chaînes latérales qui ne sont, somme toute, qu'accessoires, et l'explication chimico-biologique cadre tout à fait avec les résultats expérimentaux.

La question se pose d'ailleurs de l'existence dans les glandes génitales de substances autres que les deux hormones connues, présentant le même noyau général, avec des structures latérales autres que celles de ces deux substances, n'ayant aucun effet œstrogène ou masculinisant, et pouvant jouer un rôle dans la régulation de croissance. Les recherches de CHAMPY sur les chalones ovariennes mettent en évidence la nécessité d'admettre leur existence. Les chimistes ont fabriqué de telles substances dans leurs essais synthétiques (BUTENANDT, 1931).

Quelques-unes au moins existent dans les glandes génitales et notre extrait lipidique en renferme certainement. Il ne nous semble pas douteux qu'elles

interviennent dans la régulation ; l'effet produit est une somme d'actions de substances analogues comme dans les effets chaloniques. La testostérone qui n'est dans nos extraits qu'en petite quantité, et la folliculine dont il y a très peu, interviennent sans doute, mais n'interviennent pas seules.

Ce qui nous a le plus frappé dans l'ovaire des animaux nourris de lipoïdes testiculaires, c'est la tendance des follicules atrétiques à former des corps jaunes. Elle est au moins aussi intense ou même plus intense que chez les animaux qui reçoivent à la fois de la folliculine et du proluton (1). Comme jamais les ovaires des animaux ayant reçu de la folliculine seule et n'ayant pas de corps jaune ne la présentent, il paraît évident que cette action est caractéristique des substances issues du corps jaune. Nous avons été un peu étonnée, à première vue, de retrouver de telles substances dans l'extrait testiculaire, mais c'est un fait évident.

A la réflexion, il nous paraît moins surprenant. Chez les mâles à évolution cyclique, on retrouve souvent des phénomènes qui présentent quelque analogie avec ceux que provoque le corps jaune des femelles : arrêt de l'évolution spermatogène saisonnière, arrêt pendant l'élevage des petits. Chez ceux dont la spermatogénèse est constante, si des substances provoquant de tels phénomènes existent, elles sont masquées par les substances de maturité, ou bien ne se manifestent pas, n'ayant pas de réactifs.

(1) DESCLIN l'a observée avec de l'hormone mâle.

D'autre part, les hormones lutéiniques ne paraissent pas étroitement spécifiques du corps jaune. Déjà CHAMPY et KELLER, qui, les premiers, les ont mis en évidence, ont indiqué qu'elles existaient dans le placenta où TAUSK (1933), ADLER, DE FRÉMERY et TAUSK (1934) et EHRHARDT (1935), les ont retrouvées. Elles peuvent bien exister aussi dans le testicule. En tous cas, nos expériences sont une indication formelle de la production dans cet organe de substances analogues.

Il est possible, enfin, si l'hormone mâle employée par DESCLIN (1935) était bien purifiée, que la testostérone elle-même ait une propriété lutéinisante.

Oiseaux et Batraciens. — Nous avons fait des injections de folliculine à des poules, à des poulettes, à de jeunes faisanes et à des petits oiseaux; enfin, nous avons injecté des femelles de triton afin de pouvoir généraliser les résultats obtenus.

Les injections fortes de folliculines (2 c/m cube) à des poules en ponte, a généralement pour effet de ralentir ou d'arrêter temporairement la ponte. L'oviducte ni la crête ne régressent pas et semblent plutôt plus développés que chez les témoins. Les injections n'ont été faites qu'une fois et n'ont pas abouti à une stérilisation définitive; la ponte a repris par la suite après un mois ou un mois et demi. Nous n'avons pas étudié les ovaires histologiquement parce que nous voulions étudier la ponte. Le plumage ne s'est pas modifié.

Chez les petits Oiseaux (*Estrela senegala*) en période

de croissance ovarienne, nous avons étudié l'ovaire, qui a été trouvé petit, avec seulement de petits ovocytes. Les ovocytes moyens et petits présentent des altérations six jours après l'injection : vacuolisation du cytoplasme, gonflement des cellules thécales, mais peu d'ovocytes ont complètement dégénéré.

Chez une poulette de deux mois qui avait reçu, trois semaines auparavant, deux injections de 1 c/m cube de folliculine, et une autre l'avant-veille de la castration, nous avons trouvé un ovaire petit renfermant des ovocytes évidemment moins nombreux et moins serrés que la normale. Les ovocytes présents avaient peu de signes certains de dégénérescence (la dernière injection était peut-être trop récente). Cependant les cellules folliculeuses nous ont paru plus stratifiées que d'habitude, et il y avait ça et là des vacuoles dans le cytoplasme de l'œuf comme au début des résorptions. La faible densité des ovocytes correspond à des dégénérescences déjà anciennes datant des premières injections dont on trouve des traces dans l'arrangement circulaire des cellules du stroma qui semblent anormalement nombreuses. Mais ces cicatrices sont déjà en voie de disparition.

On voit que si l'examen microscopique des ovaires d'oiseaux injectés ne laisse pas de doute sur le fait que des ovocytes ont dégénéré, les traces histologiques de cette dégénérescence sont assez incertaines chez les Oiseaux. Il faudrait faire une étude complète de l'évolution des ovaires que nous connaissons beaucoup moins bien que celle de l'ovaire des Mammitères.

Une faisane argentée, injectée de folliculine, s'est ultérieurement masculinisée comme nous l'avons signalé dans une note, ce qui est l'indice d'une insuffisance fonctionnelle de l'ovaire. Cette faisane n'a jamais pondu.

Chez les Batraciens, l'évolution ovarienne assez simple s'accompagne de dégénérescences chaque fois que l'animal est en dénutrition. Aussi avons-nous pris la précaution d'opérer sur des femelles captives depuis longtemps qui ont été spécialement gavées avant l'injection de folliculine afin de les mettre en état de croissance sans dégénérescence, ce qui se produit régulièrement dans ces conditions comme nous le savons par des observations comparatives.

On n'a pas mesuré la dose injectée, ce qui n'est pas facile chez ces animaux. C'était environ 2 à 3 dixièmes de c/m cubes, ce qui est une dose très forte pour leur volume. Nous en avons aussi alimenté avec une nourriture folliculinisée.

L'action de la folliculine s'est manifestée nettement sur l'oviducte qui a crû et dont l'épithélium s'est épaissi et a sécrété beaucoup plus de mucus que chez les témoins.

Chez le triton nourri à la folliculine qui a absorbé forcément des doses assez faibles et assez lentement, l'ovaire était peu altéré. Après 4 semaines, les ovocytes étaient relativement gros, avec des plaquettes vitellines. Il y avait quelques follicules dégénérescents : œuf fragmenté ou disparu, cellules folliculeuses gonflées, chargées d'enclaves et envahissant la cavité où était

l'œuf. Il y avait aussi beaucoup de cicatrices pigmentaires, de petits œufs résorbés. Une bonne moitié paraissait récente (cellules encore gonflées), l'autre paraissait ancienne et pouvait dater d'une période où l'animal, nourri insuffisamment, avait résorbé des ovocytes.

Chez les animaux injectés, tués après 15 jours, le développement considérable de l'oviducte tranchait avec la petitesse de l'ovaire réduit à moitié ou au quart de la normale et la petite taille des ovocytes visibles. Chez la femelle normale, le développement de l'ovaire et celui de l'oviducte marchent parallèlement (C. CHAMPY, 1922). Ici il y a inversion évidente. L'ovaire est comme moucheté de très nombreuses cicatrices pigmentaires. Histologiquement, on trouve des ovocytes moyens, sans vitellus, mais ne présentant pas d'altération visible. A côté d'eux, de nombreux ovocytes récemment dégénérés reconnaissables à l'épithélium élevé formé par les cellules folliculeuses qui ont résorbé la plus grande partie des matériaux vitellins sont gorgées de vacuoles et de pigment mélanique. On trouve aussi des cicatrices plus anciennes mélanisées, ratatinées, dont on peut dans une certaine mesure, apprécier l'ancienneté par le fait que des cellules y sont encore plus ou moins gorgées d'enclaves. De petites cicatrices pigmentaires assez récentes paraissent provenir de petits ovocytes ou d'ovogonies. On trouve encore quelques-unes de ces dernières sans altération visible, facilement reconnaissables à leur noyau lobé. Les très petits ovocytes sont rares.

Il y a donc ici encore des dégénérescences et une régression ovarienne incontestable, mais elle n'est pas complète et n'entraîne pas la stérilisation aux doses que nous avons utilisées.

Nous avons essayé encore l'administration d'une nourriture folliculinisée à des poissons. Nous avons choisi les xyphophores en raison de leur dimorphisme et de la facilité avec laquelle on apprécie le volume ovarien par transparence. Nous n'avons eu, après deux mois de cette nourriture appliquée à de jeunes femelles, aucun changement des caractères externes, mais le volume de l'ovaire, examiné un mois après la fin de l'expérience, est réduit d'environ les deux tiers par rapport aux témoins alimentés normalement. Les témoins ont reproduit, les femelles folliculinisées n'ont pas reproduit.

Glandes embryonnaires. -- Nous avons essayé d'administrer de la folliculine à des larves de Batraciens. PADOA nous a dit avoir fait l'expérience et avoir obtenu des larves toutes mâles. Ceci nous a incité à reprendre l'expérience.

Sur 25 têtards de grenouille rousse et autant de témoins, les premiers ont reçu une nourriture fortement folliculinisée depuis la taille de 7 à 8 ^m/_m, jusqu'au moment où sont apparus les premiers signes de la métamorphose chez quelques-uns d'entre eux. Les seconds ont été nourris à la salade cuite. Ils ont crû en moyenne un peu plus que les folliculinisés.

Il faut faire quelques réserves sur la détermination

certaine du sexe des têtards, même gros. Les femelles se reconnaissent à la présence d'une cavité dans l'ébauche génitale, et d'ovocytes petits et serrés aux stades leptotène et pachytène (M. BOUIS). Les mâles n'ont que des gonies et une glande génitale non cavitaire; du moins trouve-t-on constamment ces deux types de têtards. Mais cela ne veut pas dire que le sexe soit déterminé de façon définitive. A la métamorphose, beaucoup d'ovocytes dégénèrent. Très tard, les gonocytes mâles peuvent produire des ovocytes et tout cela rend un peu perplexe sur la certitude du déterminisme du sexe?

En fait, aucun des têtards traités par la folliculine ne présente plus d'ovocytes. On peut dire que certaines des glandes examinées ont certainement été des ovaires à cause d'une cavité centrale persistant dans le stroma, de la grande taille de la glande et du très faible nombre des gonocytes. Il reste surtout, et presque exclusivement des cellules folliculeuses entourant des cavités où se trouvent des débris cellulaires pigmentés qui paraissent représenter le résidu des ovocytes dégénérés.

Les glandes mâles ne paraissent pas avoir échappé aux dégénérescences. On y trouve moins de gonocytes qu'à l'état normal, des gonocytes dégénérés et des zones entières qui n'en renferment pas, mais il en reste quelques-uns reconnaissables à leur aspect caractéristique. La glande mâle, quoique frappée, l'a été bien moins énergiquement que la glande femelle. Toutefois, nous ne savons pas si celle-ci est définitivement stéri-

lisée, car le petit épithélium germinatif qui la recouvre a certainement une valeur gonocytaire comme le montre l'évolution de l'ovaire des grenouilles et on n'y voit pas d'altération bien profonde.

Il n'en est pas moins vrai que, là aussi, une dégénérescence des éléments ovocytaires a été le résultat de l'action de la folliculine. Celle-ci paraît même très active sur les ovocytes jeunes.

Les faits paraissent donc bien généraux. Un excès d'hormone entraîne des régressions ovariennes chez tous les Vertébrés. L'importance de ces régressions dépend de la dose, et peut-être du pouvoir de régénération des divers types d'ovaire qui semblent extrêmement variés.

Nous avons donc une contre-partie exacte des expériences d'hypertrophie compensatrice et de régénération: une dégénérescence compensatrice et c'est l'hormone qui paraît en être l'agent. La nature mâle ou femelle de l'hormone paraît avoir une importance secondaire. L'expérience montre que la folliculine lèse la glande mâle et que les hormones mâles lèsent la glande femelle. C'est peut-être l'explication simple de l'antagonisme des deux glandes qui ne se produit que si l'on introduit une glande en sus de celle qui existe et ne se produit pas quand l'une et l'autre sont au dessous du taux normal.

Etat hormonique des ovaires altérés par la folliculine. — Les ovaires étant altérés, cette altération se traduit-elle par une modification de leur sécrétion

interne ? Il est évident que nous ne pouvons essayer de nous en rendre compte qu'à longue échéance, quand est passée l'action directe de la substance même que nous avons injectée. La durée obligée de telles expériences ne nous a pas permis d'en achever un très grand nombre.

Cependant, chez la souris, nous avons conservé l'animal après une série d'injections altérant moyennement l'ovaire (d'après les expériences comparables) et nous avons étudié par la suite le cycle œstral de cette souris. Après un diestrus un peu prolongé, suivant l'injection, il s'est rétabli sensiblement selon le rythme normal ou un peu plus lent. S'il reste un stock ovocytaire, la réparation est donc rapide. Nous n'avons pu encore étudier chez les Mammifères les résultats éloignés d'injections prolongées stérilisantes ; les animaux sont encore encours d'observation.

Chez les Oiseaux toujours favorables quand il s'agit de phénomènes hormonaux, nous avons vu la ponte, arrêtée et ralentie, reprendre en général chez les poules après un assez long temps, mais pas chez toutes. Il y avait donc des altérations suffisantes pour empêcher la maturation des œufs et de l'oviducte. Celles qui ne pondent pas gardent naturellement la crête sèche.

Chez une faisane argentée exceptionnellement intéressante injectée dans sa première année à dose forte (2 c/m cube), la ponte ne s'est jamais produite alors que toutes les femelles de cette espèce pondent bien dans les mêmes conditions. La maturité n'a jamais

été indiquée, même par le gonflement du rouge de l'œil.

D'autre part, un an environ après l'injection qui avait directement agi sur le plumage infantile en la féminisant tout à fait, nous avons vu cette faisane se masculiniser rapidement comme une femelle castrée totalement. Cette masculinisation avait, ce printemps, atteint tout le plumage sauf quelques couvertures des ailes restées roussâtres et les rémiges restées de type intermédiaire. Il semble actuellement que le roux des couvertures des ailes ait tendance à s'étendre, mais l'animal reste de type masculin.

Comme il nous paraissait avant tout intéressant de suivre l'évolution de cet animal, nous n'en avons pas fait l'autopsie et le conservons, mais l'effet chalonique de l'ovaire s'est montré ici profondément altéré, et nous savons par ailleurs qu'il faut très peu d'ovaire et qu'il n'y a pas du tout besoin d'ovocytes pour le maintenir. C'est donc qu'il y a une régression ovarienne profonde équivalant sensiblement à une suppression.

Cette observation nous a décidé à reprendre l'expérience sur de petites poulettes qui ont reçu deux ou trois injections de 1 c/m cube en 10 jours (dose forte, car ce sont des poules de race naine). L'une d'elles, castrée par la suite, nous a montré que l'ovaire altéré n'avait pas totalement regressé.

Nous avons étudié le plumage dans les semaines qui ont suivi par l'arrachement méthodique des plumes, surtout de celles qui sont près de leur limite de sensibi-

lité : camail par exemple. Les injections ne les ont pas modifiées immédiatement, ce qui prouve que l'effet chalonique de leur propre ovaire était supra-maximal ; mais deux mois après l'injection, les plumes de la base du camail ont repoussé plus pointues, à barbules lisses plus étendues, d'un type plus près du type masculin, comme s'il y avait eu un fléchissement de l'effet inhibiteur, mais seulement un fléchissement léger (1). Nous ne savons pas encore s'il est durable ou passager.

Les Oiseaux nous montrent donc un fléchissement hormonal de la glande ovarienne altérée par la folliculine qui peut aller jusqu'à une disparition de tout effet hormonal. L'effet chalonique n'est pas toujours modifié. Nous avons cependant des indices de flexions temporaires de cet effet chez la poulette et un exemple sûr de sa disparition à peu près intégrale chez une faisane argentée. Il n'est donc pas impossible d'obtenir, par des injections massives de folliculine, une castration sensiblement complète, mais il paraît moins facile de détruire l'effet chalonique de l'ovaire que son effet hormonal. En tous cas, il apparaît une fois de plus dans toute cette expérimentation que l'effet hormonal et l'effet chalonique ne sont pas parallèles.

Considérations thérapeutiques. — Remarquons que nos observations ne doivent pas faire prohiber l'emploi

(1) C'est en effet exactement l'aspect des plumes qu'on obtient dans une castration subtotale suivie rapidement de régénération.

de la folliculine en thérapeutique parce que nous avons obtenu des lésions des glandes génitales, si impressionnantes soit-elles.

Il est bon de remarquer que nous avons agi chez de petits animaux, avec des doses énormes relativement à leur poids, doses qui n'ont rien de commun avec celles que l'on emploie en thérapeutique. Or, ce sont les plus fortes de ces doses qui, seules, produisent des lésions définitives. Beaucoup d'auteurs ont cependant obtenu des lésions avec de petites doses.

Toutefois, il sera bon de savoir qu'il faut éviter les doses massives à moins d'indication absolue et aussi la continuation de doses même moyennes, comme pouvant présenter des inconvénients. Les interruptions de traitement paraissent en effet être l'occasion de régénérations et elles sont toujours à conseiller.

La création de productions kystiques des ovaires, qui, d'ailleurs, ne s'observe qu'au voisinage des doses stérilisantes, est cependant une contre-indication absolue des tentatives de stérilisation par la folliculine proposée par quelques eugénistes, si du moins on admet qu'on n'a pas le droit moral de faire courir au patient le risque d'un kyste ovarien, ce qui semble être d'une humanité élémentaire.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.

Comme tous les organes, l'ovaire manifeste une tendance à la régénération et à l'hypertrophie compensatrice chaque fois qu'on en a diminué la masse.

Il semble qu'on doive distinguer dans la croissance et la régénération de l'ovaire deux phénomènes qui n'ont pas les mêmes causes : une croissance en quelque sorte banale et une maturation qui paraît être de cause hypophysaire.

Le stimulus à la croissance qui se produit après diminution du volume des glandes génitales n'a pas d'orientation sexuelle ; il semble s'exercer sur tous les composants de la glande génitale, tant mâle que femelle (cas de la glande droite des Oiseaux, des cordons sexuels primaires).

L'introduction dans l'organisme d'un excès d'hormone provoque une dégénérescence de l'ovaire qui paraît être en quelque sorte le phénomène inverse de la régénération. La folliculine présente nettement cette action, qui n'est pas non plus orientée sexuellement, puisque les hormones mâles agissent dans le même sens. Elle agit aussi bien sur l'ovaire embryonnaire que sur l'ovaire adulte.

Dans les ovaires stérilisés ou proches de la stérilisation par la folliculine apparaissent des productions adénomateuses du rete testis ou de l'épithélium germinatif, qui doivent sans doute être interprétées comme des efforts de régénération atypiques. Ces faits apportent une contribution à la compréhension des néoplasies ovariennes.

Les hormones du corps jaune produisent une tendance à la lutéinisation des follicules atrétiques. On retrouve ce phénomène dans l'action des extraits testiculaires complexes.

Si l'hypophyse intervient dans les phénomènes de régression provoqués par les hormones, ce ne paraît être que dans les phénomènes de maturation. L'action de l'hormone gonadotrope diffère dans l'ensemble de celle de la folliculine.

Les altérations des ovaires aboutissent à supprimer ou altérer leur action hormonique sur le tractus génital. Elles peuvent aussi supprimer leur action inhibitrice mais plus difficilement semble-t-il. Les variations de l'une et de l'autre ne sont pas parallèles.

BIBLIOGRAPHIE

1934. ADLER, de FRÉMERY et TAUSK. — Progestin in placental extract. (*Nature*, London, 133, 293).
1927. ALLEN. — The menstrual cycle of the monkey (Mac. rhesus). (*Cont. embr. Carn. Inst.*, 19, 1).
1928. ALLEN. — Ovarian hormone effects in immature monkeys (*Anat. Record*, XXXVIII, p. 27).
1928. ALLEN. — Reactions of immature monkeys (Macac. rhesus) to injections of ovarian hormone (*Journ. Morph.*, XCVI, 479, 519).
1903. ANCEL. — La glande hermaphrodite de l'escargot. (Thèse de sciences, Nancy).
1935. BATES, LAHR, RIDDLE. — The gross action of prolactin an follicle stimulating hormone on the mature ovary and sex accesories of fowl. (*Amer. J. physiol.*, CXI, 361).
1934. BELLERBY. — The relation of the ant. lobe of the pituitary to ovulation in the rabbit. (*Quat. J. exo. phys.*, 24, 123).
1927. BENCAN, CHAMPY, KELLER. — Sur les hormones sexuelles de la femelle. (*C. R. Soc. Biol.*, XCVII, 229).
1926. BENOIT. — Etude histologique de la glande génitale droite de la Poule ovariectomisée en un testicule. (*C. R. Acad. Sciences*, 182, p. 240).
1819. BERTHOLD. — Transplantation der Hoden. (*Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 42, t. 2).
1933. BIALET-LAPRIDA. — Action de la folliculine sur l'ovaire adulte. (*C. R. Soc. Biol.*, 114, p. 381).
1933. BIALET-LAPRIDA. — Action de la folliculine sur l'hypertrophie compensatrice de l'ovaire. (*Ib.*, p. 383).
- M. BOUIN. — Histogénèse de la glande génitale femelle chez *Rana temp.* (*Arch. de Biol.*, XVII, p. 201).
1934. BOUCHER et FONTAINE. — Sur la maturation provoquée des organes génitaux de l'anguille. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 116, p. 1284).

1932. BOURG. — Etude des modifications provoquées par la gravidine chez la chatte au niveau de la première et deuxième poussée germinative de l'ovaire ainsi qu'au niveau du tractus correspondant. (*Bull. Ass. Anatom.*, n° 28, p. 105).
1931. BOURG. — Recherches sur l'histophys. de l'ovaire, du testicule et des tractus génitaux du rat et de la souris. Folliculine et gravidine. (*Arch. de Biol.*, XLI, p. 245 à 541).
1925. BROUHA et SIMONNET. — Effets de l'injection d'extraits de liquide folliculaire chez les femelles impubères. (*C. R. Soc., Biol.*, 93, p. 557).
1932. BULLIARD et CICERO. — Le diagnostic biologique de la grossesse. (*Médecine internationale illustrée*, p. 11).
1934. BULLIARD et LEHMANN. — Quelques effets de la téléroentgénéthérapie. (*Compt. Rendus Association des Anatomistes*).
1936. BURROWS. — Pituitary hyperplasia in a male mouse after the administration of œstrin. (*Amer. Journ. of. Canc.*, Vol. XXVIII, n° 4).
1932. BUTENANDT. — Über die chemie der Sexual-hormone. (*Angewandte Chemie*, 45, p. 655).
1933. BUTENANDT. — Zur Biologie und chemie der Sexual-hormone. (*Naturwissenschaften*, 21, p. 49).
1934. CALATRONI. — Accoutumance de l'ovaire à l'action prolongée de la folliculine. (*C. R. Soc. Biol.*, CXVII, p. 452).
1932. CALVET. — Action du lobe antérieur d'hypophyse chez divers Vertébrés. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932).
1908. CARMICHAEL et MARSHALL. — On the occurrence of compensatory hypertrophy in the ovary. (*Journ. of Physiol.*, Vol. 36, p. 431).
1913. CHAMPY. — Recherches sur la spermatogénèse des Batraciens. (*Arch. de Zool. expér.*).
1922. CHAMPY. — Etude expérimentale sur les différences sexuelles chez les tritons. (*Arch. de Morph. gén et exp.*, fasc. 8).
1924. CHAMPY. — Sexualité et hormones. (Doin).
1926. CHAMPY. — Recherches sur la sexualité. (*Bull. Biol. de la France et de la Belgique*, LX, fasc. 3).
1926. CHAMPY. — Recherches sur l'action des glandes génitales sur le plumage des Oiseaux. (*Arch. d'Anat. microsc.*, t. 31, n° 2).
1931. CHAMPY. — Les variations de la sensibilité chalonique du plumage. (*C. R. Ass. Anat.*).
1920. CHAMPY et COLLE. — Le développement du jabot des pigeons. (*C. R. Soc. Biol.*)

1922. CHAMPY et PIERRE GLEY. — Observations cytologiques sur les ovocytes des Poissons et de quelques autres Vertébrés. (*Arch. anat. microsc.*).
1925. CHAMPY et N. KRITCH. — Etude histologique de la crête des Gallinacés et de ses variations sous l'influence des facteurs sexuels. (*Arch. de Morph. Gén. et exp.*, fasc. 25).
1927. CHAMPY et P. GLEY. — L'action spécifique du corps jaune sur le tractus génital. (*C. R. Soc. Biol.*, 18 juin).
1928. CHAMPY et KELLER. — Contribution à l'étude des hormones sexuelles femelles. (*Arch. de Morph. gén. et exp.*, fasc. 27).
1931. CHAMPY, BULLIARD, KRITCH, DEMAY. — Etude du mécanisme de développement de quelques caractères sexuels des Oiseaux. (*Arch. Anat. microsc.*, t. XXVII, fasc. 3).
1933. CHAMPY et DEMAY. — Mécanisme de variations sexuelles du plumage des Oiseaux. (*C. R. Ass. Anat.*).
1936. CHAMPY C. et C. — Fluctuations de la valeur endocrine de l'ovaire chez les jeunes oiseaux à la suite d'injections chaloniques intenses. (*C. R. Soc. Biol.*, 122, p. 1084).
1915. CLARK. — The effect of pituitary substance on the egg production in the domestic fowl. (*Journ. of biol. and Chem.*, t. 22, p. 485).
1933. COLLIN. — L'hypophyse. (G. Thomas, Nancy).
1931. COLLIN. — Les fondements morphologiques de la notion de neurocrinie hypophysaire. Etat actuel de la question. (*Ann. Physiol. Physic. biol.*, t. X, n° 4).
1933. COLLIP SELYE et THOMPSON. — Gonad stimulating hormones in hypophysectomized Animals. (*Nature*, 131-56).
1937. COUJARD. — Recherches histologiques et expérimentales sur la prostate et sa croissance normale et pathologique. (Thèse de Paris, 1937).
1926. COURRIER. — Sur l'action quantitative de l'hormone folliculaire. (*C. R. Acad. Sc.*, 182, p. 1492).
1930. COURRIER. — La folliculine injectée à fortes doses a-t-elle une action sur l'ovisac en maturation ? (*C. R. Soc. Biol.*, CIV, p. 282).
1929. COURRIER, KEHL et RAYNAUD. — Action des extraits hypophysaire et folliculaire chez la guenon impubère. (*C. R. Soc. Biol.*, CI, p. 1093).
1930. CASTILLO et CALATRONI. — Cycle sexuel périodique et folliculine. (*C. R. Soc. Biol.*, CIV, p. 1024).
1932. CASTILLO (del). — Inhibition de la ovulacion en la coneja por la folliculina. (*Rev. Soc. Argent. biol.*, t. 8, p. 591).

1925. DAVENPORT. — (*Journ. Exp. Zool.*, 42, p. 1).
1925. DELACOUR. — Les Oiseaux. (Paris).
1935. DESCLIN. — Action de fortes doses d'hormone folliculaire sur la structure de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse chez le rat blanc. (*C. R. Soc. Biol.*, 120, p. 526).
1931. DOISY, CURTIS et COLLIER. — Effects of Theelin upon the developing ovary of the rat. (*Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1, 28, p. 885).
1924. DOMM. — Sex reversal following ovariectomy in the fowl. (*Proc. of the Soc. for exp. Biol. a Med.*, 22, p. 28).
1929. DOMM. — Spermatogenesis following early ovariectomy in brown Leghorn fowl. (*Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, XXVI, p. 338).
1907. DUSTIN. — Recherches sur l'origine des gonocytes chez les Amphibiens. (*Arch. de Biol.*, t. XXIII).
1935. EHRLHARDT. — Ein weiterer Beitrag zum Workommen des Corpus luteum Hormons. (*Monatschr. f. Geburtsh. u. Gynak.*, 99, p. 257).
1936. ELLISON et BURCH. — Action des substances œstrogènes sur l'hypophyse, les surrénales et l'ovaire. (*Endocr.*, vol. 20, n° 6, p. 746).
1933. EMERY. — The hypertrophy of the ovary in relation to the ovarian hormone. (*Proc. Amer. Physiol. Soc. in Amer. J. Physiol.*, 105, p. 30).
1933. EMERY. — The anterior pituitary sex hormone in relation to the prolongation of estrous cycles and the production of a refractory condition to theelin. (*Anat. Rec.*, 57, p. 315).
1927. ENGLE. — Notes on the sexual cycle of the Pacific cetacea of the genera Megaptera and Balaenoptera. (*Journ. of Mammalog.*, vol. 8, n° 1).
1927. ENGLE. — A quantitative study of follicular atresia in the mouse. (*Amer. of Anat.*, V, 39, n° 2).
1928. ENGLE. — The role of the anterior pituitary in compensatory ovarian hypertrophy. (*Anat. Rec.*, 37, p. 275).
1931. ENGLE. — The pituitary gonadal relationship and the problem of precocious sexual maturity. (*Endocrinol.*, 15, p. 405).
1922. EVANS et LONG. — Characteristic effect upon growth œstrus and ovulation induced by the intraperitoneal administration of fresh ant. hypophysal substance. (*Proc. of nation Acad. of Sc.*, t. VIII, n° 3, p. 38).

1929. EVANS et SIMPSON. — A comparison of the ovarian changes produced in immature animals by implants of hypophyseal tissue and hormone from the urine of pregnant women. (*Amer. J. Physiol.*, 89, p. 381-387).
1931. EVANS et COLE. — An introduction to the study of the oestrous cycle in the dog. (*Mem. of the Univ. of California*, t. 9, n° 2).
1931. EVANS et SWEZY. — Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult Mammalia. (*Mem. of Univ. of Calif.*, vol. 9, n° 3).
1933. EVANS et BERKELEY. — Present Position of our Knowledge of anterior pituitary function. (*J. A. M. A.*, 101, p. 425).
1933. EVANS, SIMPSON et AUSTIN. — The recognition and comparison of prolactin and prolactin like substances. (*The Journ. of exper. med.*, t. 58, p. 561).
1905. FISCHER. — Sur l'hypertrophie de la glande pituitaire consécutive à la castration. (*Arch. ital. de Biol.*, t. 43).
1934. FLEISCHMANN et KANN. — Ueber das Wachstum der Lege-
rohre des Bitterlings unter dem Einfluss des weiblichen Sexualhormon. (*Pflügers. Arch.*, CCXXXV, p. 130).
1902. (K.) et STROBELL. — The spermatozoa of *Allobophora foetida*. (*Amer. Journ. of Anat.*, t. I, p. 321).
1922. FRANK. — The ovary and the Endocrinologist. (*Journ. Americ. Med. Ass.*, 78, p. 181).
1903. GIAGOMINI. — Contributo all. istologia del ovario dei Selaci (*Ric. nel lab. della reg. univ. di Roma*, t. V).
1933. GIRARD. — La chimie des hormones sexuelles. (*Bull. Soc. chim. Biol.*, 15, p. 562).
1928. GOLDING et RAMIREZ. — Ovarian and placental hormone effects in normal immature albino rats. (*Endocrin.*, t. 12, p. 804).
1936. GUYENOT et PONSE. — Action de l'Ufo sur les femelles immatures et adultes de cobaye. (*C. R. Soc. Phys. Hist. Nat.*, Genève, LIII, p. 163 et p. 166).
1927. HABERLANDT. — Über hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere III Fütterungs versuche mit ovarial und Placenta Opton. (*Pflug. Arch.*, 216, 525).
1936. HALPERN et d'AMOUR. — Studies on the gonad-hypophyseal complex in estrin injected rats. (*Amer. J. phys.*, CXV, p. 229).

1927. HANSON et HEYS. — On ovarian regeneration in the albinos rat. (*Proc. Soc. exp. biol. a med.*, XXV, p. 183).
1909. HARMS. — Über Degeneration und Regeneration der Dauerschwielen und Drüsen bei *Rana fusca*. (*Pflügers Arch.*, Bd 128).
1923. HARTMANN. — The œstrous cycle in the opossum. (*Amer. J. of Anat.*, t. 33, p. 353).
1927. HATERIUS. — (*Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, 24, p. 784).
1931. HAUPSTEIN. — Zum Wirkungsmechanismus des Sexual. (Follikul. Hormons Endokrin, t. 8, p. 169).
1933. HEMMINGSEN. — Studies on the œstrus producing hormone. (*Skand. Arch. f. physiol.*, LXV, p. 97).
1904. HENNEGUY. — Les Insectes. (Paris, Masson).
1929. HEYS. — Does regeneration follow complete ovariectomy in the albinos rat. (*Science*, 289, septembre 1929).
1934. HOHLWEG. — Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit grossen Dosen von Follikelhormon. (*Klin. Wochens.*, t. 13, n° 3, p. 92).
1932. HOHLWEG et DOHRN. — Über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. (*Klin. Woch.*, 11, 233).
1932. KATZMAN. — A note on the effect of theelin theelol and the luteinizing substance on reproduction. (*Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, XXIX, p. 700).
1928. KELLER. — L'activité normale et pathologique de l'épithélium germinatif de l'ovaire adulte. (*Gynéc. et obstétrique*, t. XVII, n° 000).
1934. KENNEDY. — Regression of anterior pituitary reactions in the mouse ovary. (*Ex. Biol.*, II, p. 262).
1929. KLEIN. — La substance du placenta qui est active sur l'ovaire est-elle une hormone pré-hypophysaire ? (*C. R. Soc. Biol.*, CII, p. 1068, 1070).
1936. KOCH. — Stérilisation hormonale. (*Berl. Tierarzt, Woch.*, n° 49, p. 791).
1886. KORSCHULT. — Ueber die Entstehung und Bedeutung der verschiedenen Elements der Insectenovariums. (*Zeitschr. f. Wiss. Zool.*, XLIII).
1930. KUND, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON. — Effect of œstrin on reproductive organs, hypophysis, kidney, adrenals, thy-

- roide and blood vascular system. (*Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, XXIV, p. 122).
1931. KUND, D'AMOUR, GUSTAVSON et CARLSON. — The effect of œstrin administration on the reproductive and blood vascular systems, etc. (*Amer. J. Physiol.*, XCVI, p. 677).
1935. LACASSAGNE et NYKA. — Modifications de l'appareil génital du lapin mâle secondairement à la destruction totale ou partielle de l'hypophyse par le radon. (*C. R. Soc. Biol.*, 118, p. 5).
1935. LANE. — Some influence of œstrin on the hypophyseal gonad complex of the immature female rat. (*Amer. J. Physiol.*, CX, p. 681).
1937. LEBLOND. — Présence de traces de prolactine dans le sérum de la jument durant la gravidité et la gestation. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIV, p. 1062).
1934. LEONARD. — A study of the pituitary factor increasing the ovarian weights of immature rats when injected in combination with pregnancy urine. (*Amer. J. Physiology.*, 108, p. 331).
1931. LEONARD, MEYER et HISAW. — The effect of œstrin on develop. of the ovary in immature female rats. (*Endocrinology*, XV, p. 17-24).
1922. LIPSCHUTZ, WAGNER et TAM. — Sur l'hypertrophie des fragments ovariens dans la castration partielle. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 36, p. 240).
1929. LIPSCHUTZ. — Réactions compensatrices de l'ovaire du cobaye après castration unilatérale. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, t. 100, p. 986).
1930. LIPSCHUTZ. — La folliculine agit-elle sur l'ovaire ? (*Arch. Intern. Pharm. et Thér.*, XXXVIII, p. 57-66).
1911. LOEB. — The cyclic changes in the ovary of the Guinea pig. (*J. of Morph.*, t. 22, p. 37).
1928. LOEB, LEO et KOUNTZ. — The effect of injection of follicular extract on the sex organs in the guinea Pig. (*Amer. J. of physiol.*, 84, p. 283).
1927. LOEB et KUNTZ. — The effect of follicular extract on the generative organs of hysterectomized guinea pig. (*Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, 24, p. 728).
1922. LONG et EVANS. — The oestrous cycle in the rat and its associated phenomena. (*Mem. Univers. Califor.*, t. 6, p. 1).

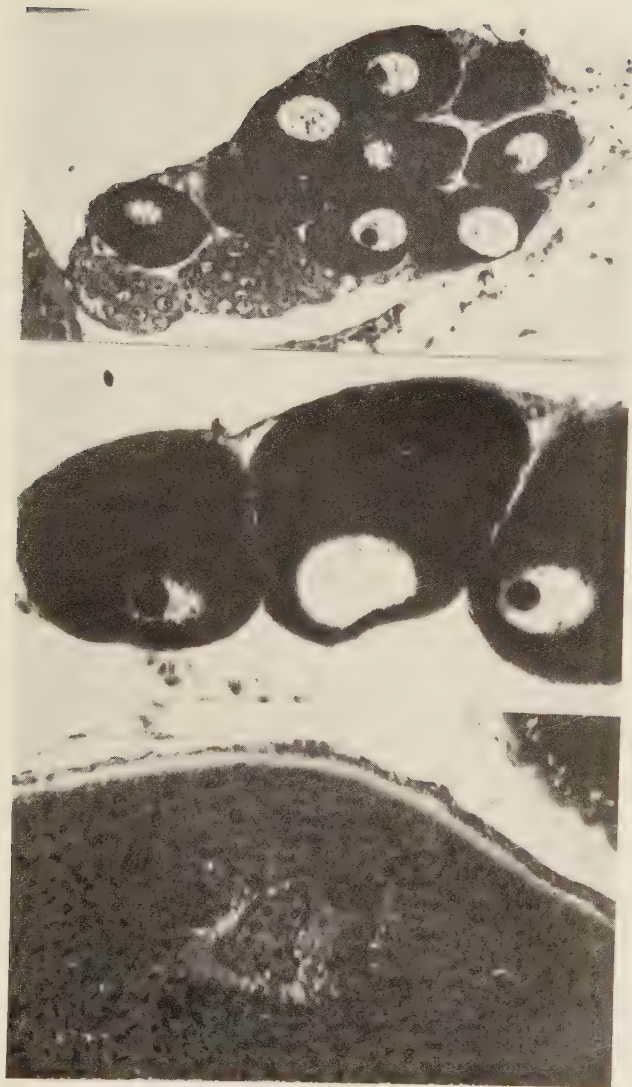
1934. MAGATH et ROSENFELD. — Zur Frage der Wirkung des Follikelhormons auf das Ovarium und der Wechselbeziehungen zwischen den Sexualhormonen des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. (*Pflüger Arch.*, CCXXXIII, page 311).
1917. MARSHALL et HALNAN. — On the postoestrous changes occurring in the generative organs and mammary gland of the dog. (*Proced. Roy. Soc. London*, t. 89, p. 546).
1936. MARTINS. — Action des hautes doses d'œstrine sur l'hypophyse in situ ou greffée dans la chambre antérieure de l'œil de rat. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXXIII, n° 31, p. 702).
1930. MEYER, LEONARD, HISAW et MARTIN. — Effect of œstrin on gonad stimulating power of the hypophysis. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, vol. 27, p. 702).
1932. MITCHELL. — Administration of theelol to the immature Leghorn female. (*Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, XXIX, page 644).
1934. MORICARD. — Proliférine sexuelle femelle. Contribution à l'étude de la fonction de la folliculine. (Thèse de Médecine, Paris).
1932. MOORE et PRICE. — Gonad hormone functions and the reciprocal influence between gonads and hypophysis, with its bearing on the problem of sex hormon. (*Amer. Journ Anat.*, 50, p. 13).
1936. PADOA. — Communication verbale.
PALADINO. — Sur la régénération du parenchyme et sur le type de structure de l'ovaire chez la femelle du dauphin. (*Arch. ital. de Biol.*, t. XLII).
1934. PARHON-STEFANESCU. — L'action de la gynekhormone sur la glande interstitielle de l'ovaire. (*Revue franc. endoc.*, 12, p. 205).
1927. PARKER, FIELDING et BRAMBELL. — (*Proc. Roy. Soc.*, séries B, 101, p. 328).
1916. PEARL et SURFACE. — Studies on the physiology in the domestic fowl. (*Biol. ch.*, t. 21, p. 95).
1928. PEZARD. — Die Bestimmung der Geschlechtfunktion bei den Hühner. (*Ergeb. der Physiol.*).
1933. PINCUS et WERTHESSEN. — The continued injection of œstrin into young rats. (*Amer. J. Physiol.*, CIII, p. 631).

1936. PINCUS et KIRSH. — The sterility in rabbits produced by injections of oestrone and related compounds. (*Amer. J. Physiol.*, CXV, p. 219).
1901. REGAUD et POLICARD. — Fonction glandulaire de l'épithélium ovarique et de ses diverticules tubiliformes chez la chienne. (*Bull. de la Soc. Biol.*, t. LIII, p. 615).
1931. REISS, SELEYL et BALINT. — Über die Wirkung alkalischer Hypophysenverderlappenextralete auf das Genitale der Weiblichen Ratte. (*Endokrinol.* 8, 15).
1931. RENOULT. — L'hyperpituitarisme expérimental chez la poule. (Thèse vétérinaire, Paris).
1892. RETTERER. — Sur les modifications de la muqueuse utérine à l'époque du rut. (*C. R. Soc. Biol.*, t. 44, p. 637).
1928. RIDDLE et FLEMION. — The role of the anterior pituitary in hastening sexual maturity in ring doves. (*Amer. J. physiol.*, 87, p. 110).
1932. RIDDLE, BATES et DYKSHORN. — Prolactin a new ant third hormone of the anterior pituitary. (*Amer. Soc. Zool. in Anat. Rec.*, 54, suppl. 3, p. 25).
1926. ROXAS. — Gonad cross transplantations in Sebright and Leghorn. fowl. (*J. Gen.*, 16, p. 33).
1923. SEABORN et CHAMPY. — Structure de l'ovaire de jument et son cycle évolutif en dehors de la gestation. (*Soc. Biol.*, novembre).
1933. SELEYE et COLLIP. — Production of exclusively thecal luteinisation and continous oestrous with anterior pituitary like hormone. (*Proceeding of the for exper. Biol. a Médecine*, t. 30, p. 647).
1927. SLONAKER. — The effect of the follicular hormone on old albinos rats. (*Amer. J. of Physiol.*, 81, p. 325).
1934. SMITH, ENGLE et TYNDALE. — Differential ovarian responses after injection of follicle stimulating and pregnancy urine in very young female rats. (*Proc. Soc. f. exp. Biol. a. Med.*, 31, p. 744).
1923. SMITH. — The alleged effects on body growth and gonad developpment of feeding pituitary glands substances to normal white rats. (*Amer. J. of Physiol.*, t. 65, p. 227).
1932. SPENCER, d'AMOUR et GUSTAVSON. — Further studies on estrin hypophyseal antagonism in withe rat. (*Endocrinology*, 16, p. 647).

1932. SPENCER, d'AMOUR et GUSTAVSON. — Effects of continued estrin injections on young rats. (*Amer. J. Anat.*, t. 55, p. 129).
1910. STEINACH. — Geschlechtstrieb und echt sekundäre Geschlechtsmerkmale als Folge der innersekretorischen Funktion der Keimdrüsen. (*Central Blatt für Phys.*, t. 24).
1917. STOCKARD. — The existence of typical œstrus cycle in the Guinea pig. with study of its histological and physiological changes. (*Amer. J. anat.*, 22, 225).
1913. TANDLER et GROSZ. — Die biologischen Grundlagen der sekundären Geschlechtscharakters. (Berlin. Springer).
1933. TAUSK. — Contribution à l'étude sur les hormones du corps jaune. (*Bruxelles Med.*, 13, p. 485).
1936. TUCHMANN. — Lésions du testicule à la suite d'injections de substances œstrogènes. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXXII, page 1239).
1935. WADE et DOISY. — The prolonged administration of theelin and theelol to male and female rats ant its bearing on reproduction. (*Endocrinolog.*, 19, p. p. 77).
1931. WALLART. — Le rete ovaris comme origine des tumeurs de l'ovaire. (*Ann. d'Anat. patholog.*, 8, p. 113).
1901. WINIWARTER. — Recherches sur l'ovogénèse et l'organogénèse de l'ovaire des mammifères.
1908. WINIWARTER et SAINMONT. — Nouvelles recherches sur l'ovogénèse et l'organogénèse de l'ovaire des Mammifères. (*Ach. de biol.*, t. XXIV, p. 165).
1914. WITSCHI. — Experimentelle Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte der Keimdrüsen von *Rana temporaria*. (*Arch. mikr. Anat.*, LXXXV).
1929. WITSCHI. — Sex reversal in female tadpoles of *Rana sylvatica* following the application of high temperature. (*J. exp. Zool.*, LII, p. 267).
1929. WITSCHI. — Studies on sex differentiation and sex determination in Amphibians. Development and sexual differentiation of gonads of *Rana sylvatica*. (*ib.* LII, p. 237).
1935. ZAHL. — Cytological changes in frog pituitary considered in reference to sexual periodicity. (*Proc. Soc. f. exp. Biol. and Med.*, 33, p. 56).
1930. ZAKOLSKA. — Influence du lobe antérieur de l'hypophyse sur l'ovaire et le tractus génital chez la poule. (*Soc. des Sciences et des Lettres de Varsovie*, XXIII).

1922. ZAWADOWSKI. — Das Geschlecht und die Entwicklung der Geschlechtsmerkmale (en russe). Moscou. (*Edit. du gouvernement de l'U. R. S. S.*).
1927. ZONDEK et ASCHHEIM. — Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. (*Klinwoch*, 6, p. 248).
1927. ZONDEK et ASCHHEIM. — Hypophysenvorderlappen und ovarial Hormone im Harn von Schwangeren. (*Klin. Woch.*).
1927. ZONDEK et ASCHHEIM. — Hypophysenvorderlappen und Ovarium. (*Arch. f. Gynak.*, Bd, 130, p. 31-45).
1928. ZONDEK et ASCHHEIM. — Ovulation i. d. graviditat ausgelost durch Hypophysenvorderlappenhormon. (*Endokrinol.*, 1, n° 1).
1931. ZONDEK. — Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappen. (J. Springer).
1933. ZONDEK, — Prolan in den Hypophyse. (*Klin. Woch.*, 22).
1936. ZONDEK. — Recherches sur les relations réciproques entre l'hormone gonadotrope de l'antehypophyse, l'œuf et la folliculine. (*J. médic. Franc.*, t. XXV, n° 10, p. 339)

FIG. 1



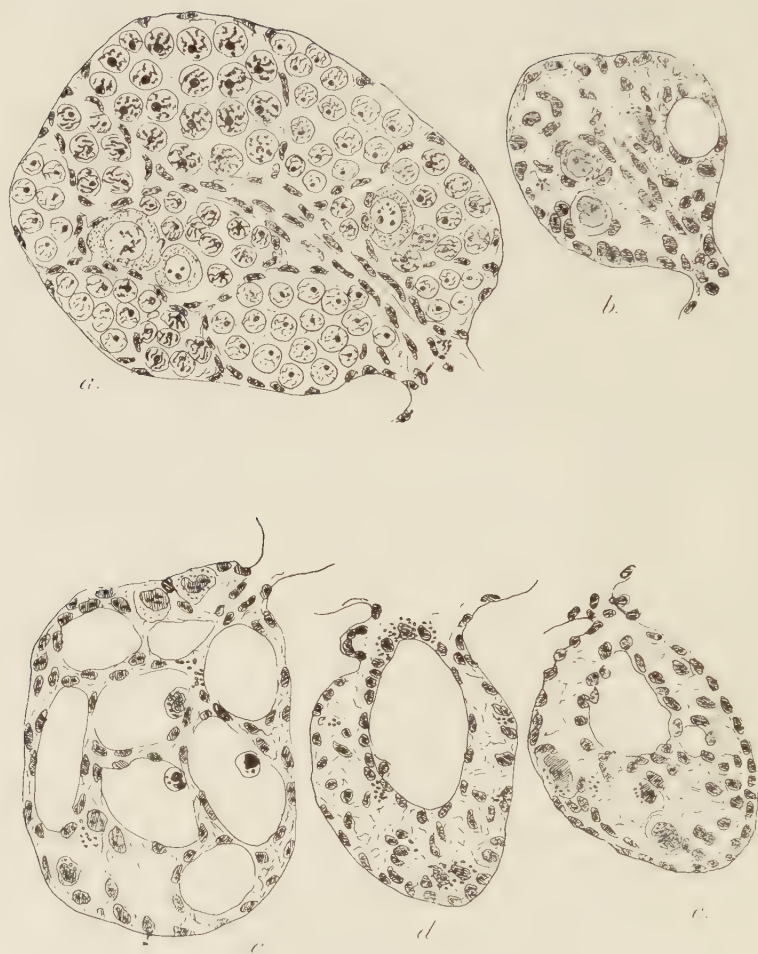
OVAIRES DE LAMPROIE (*Petromyzon Planeri*).

En haut : jeune larve de 5 à 6^m/m de diamètre : petits œufs et gonocytes indifférents.

Au milieu : larve de la taille d'un adulte, 12 à 13^m/m de diamètre. L'ovaire et les ovocytes ont grossi dans la même proportion que le corps (on ne voit qu'une partie des ovaires).

En bas : portion de l'œuf d'une Lamproie de 12^m/m de diamètre en voie de métamorphose. L'ovaire est énorme et les œufs ont considérablement grossi, le noyau de l'œuf est latéral.

FIG. 2



GLANDES GÉNITALES DE TÉTARDS DE RANA TEMPORARIA.

a) Tétard témoin glande femelle. — *b*), *c*), *d*), *e*), Tétards nourris à la folliculine. — La glande (*c*) était sûrement un ovaire, dégénérescence de tous les œufs. — La glande (*b*) était probablement un testicule — il reste une ou deux gonies altérées. Pour (*d* et *e*) on ne reconnaît pas avec certitude quel était le sexe à l'origine.
moyen dégénérant.

PLANCHE I.

- Fig. 1.* — Faisane argentée masculinisée après injection de folliculine photographiée un an et demi après l'injection. Il reste aux ailes et au dos quelques plumes lavées de brun.
- Fig. 2.* — Glande droite régénérée chez une poule Houdan à la suite de castration. **A** : tube à épithélium cylindrique du rete ; **B** : tubes séminifères restés embryonnaires (grossissement moyen).
- Fig. 3.* — Glande gauche de la même poule à un faible grossissement testicule à droite, avec, à gauche, résidu ovarien.
- Fig. 4.* — Ovaire de faisane non mûre ; ovocytes moyens avec corps de Balbiani bien visible.
- Fig. 5.* — Ovaire de poulette traité par la folliculine. **D** : ovocyte moyen dégénérescent.
- Fig. 6.* — Ovaire d'Estrela sénégalaise, traité par la folliculine. **V** : vacuoles dans le cytoplasma.
- Fig. 7.* — Ovaire de triton traité par la folliculine. **C** : ovocytes dégénérescents envahis par des cellules thécales gonflées.
- Fig. 8.* — Ovaire de triton traité par la folliculine (détail). **E** : ovocyte moyen dégénérescent. Vacuolisation périphérique des ovocytes et cicatrices pigmentaires de petits ovocytes dégénérés.
- Fig. 9.* — Plumes dorsales d'une poulette Leghorn : *a*) avant tout traitement ; *b*) plume correspondante poussée après que l'action directe de la folliculine a cessé ; un mois et demi après traitement (plume effilée, extrémité des barbules lisses).
- Fig. 10.* — *c*) Camail de la même poulette avant traitement ; *d*) camail après 1 mois : barbules lisses, formes effilées (caractères de cessation de l'inhibition ; *e*) lancette avant l'injection ; *f*) lancette plus effilée 1 mois et demi après.

PLANCHE II.

Fig. 1. — Ovocyte altéré 48 heures après l'injection de folliculine. Rate jeune. Agglutination de la chromatine, répartition périphérique des éléments du corps de Balbiani ; ceci dans un follicule moyen sans liquide. Cela paraît être l'altération de début.

Fig. 2. — Follicules moyens dégénérescents, jeune rate. 48 heures de folliculine : au milieu, un ovocyte au début de l'altération : substance vitelline en anneau, séparation de la corona radiata. A gauche et en haut, follicules moyens à ovocytes atrésiés, (jeune rat).

Fig. 3. — Cobaye, 4 injections de folliculine. Fragmentation du noyau d'un œuf séparé de la corona dans un follicule moyen. 2 petites cellules rappelant des globules polaires. Elles ont des noyaux dans la coupe suivante.

Fig. 4. — Rate, 6 injections de folliculine. Fragmentation de l'œuf d'un follicule moyen en une sorte de petite morula. En bas, un ovocyte atrésié.

Fig. 5. — Cobaye nourri aux lipoides testiculaires 3 semaines. Ovocyte d'un follicule moyen : fragmentation du noyau.

Fig. 6. — Cobaye, 6 injections de folliculine. Petit ovocyte avec multiplication anormale des cellules folliculeuses ; début de chromatolyse.

Fig. 7. — Cobaye nourri aux lipoides testiculaires. Fragmentation d'ovocytes et lutéinisation débutante de la thèque.

Fig. 8. — Rate injectée de folliculine (6 injections). Fragmentation d'un petit ovocyte et cicatrices de dégénérescences dans de petits ovocytes.

Fig. 9. — Rate 2 jours après une seule injection de folliculine. Mitose dans un ovocyte d'un moyen follicule sans liquide.

Fig. 10. — Follicule moyen d'une jeune rate injectée de folliculine. Fragmentation de l'ovocyte ; pas de gonflement thécal.

Fig. 11. — Epithélium germinatif proliférant. Sclérose superficielle et cicatrice de petits ovocytes. Cobaye, 6 injections.

Fig. 12. — Ovaire de rate après 8 injections de folliculine. Ovaire très petit réduit à 2 follicules en voie d'atrésie. Végétation du rete. Exsudat séreux dans la chambre ovarienne.

PLANCHE III.

Fig. 1. — Paroi d'un follicule moyen atrétique chez une cobaye injectée de folliculine + extrait de corps jaune : gonflement thécal et mitoses dans les cellules thécales.

Fig. 2. — Ovaire de jeune rate, 3 jours après injection d'hormone gonadotrope. Gros follicules. Corps jaunes. Lutéinisation des follicules atrétiques. Congestion et œdème médullaires.

Fig. 3. — Paroi d'un follicule atrétique de cobaye nourri de lipoides testiculaires. Lutéinisation thécale intense.

Fig. 4. — Zone corticale de l'ovaire d'un cobaye ayant reçu 6 injections de folliculine. Cicatrices de petits ovocytes dégénérés ; il reste une couronne ou une travée de cellules folliculeuses gonflées.

Fig. 5. — Lapine ayant reçu 6 injections de folliculine. Cicatrice d'un follicule moyen atrésié, au milieu, débris d'ovocytes.

Fig. 6. — Cobaye ayant reçu 6 injections de folliculine et 2 de proluton. Paroi d'un follicule atrétique. Gonflement de la thèque.

Fig. 7. — Ovaire de cobaye, 6 injections de folliculine. Petits et gros follicules atrétiques (faible grossissement).

Fig. 8. — Adénome hilaire développé chez un cobaye ayant reçu 6 injections de folliculine (ensemble).

Fig. 9. — Kyste à épithélium renfermant des cellules caliciformes développé chez une cobaye ayant reçu 10 injections de folliculine.

PLANCHE IV.

Fig. 1. — Ovaire de rate renfermant un corps jaune, 6 injections de folliculine. Atrésie des follicules et gonflement thécal indiqué (faible grossissement).

Fig. 2. — Ensemble de l'ovaire d'une cobaye ayant reçu 10 injections de folliculine. Ovaire stérilisé renfermant des kystes de l'épithélium germinatif. Densification du tissu conjonctif superficiel.

Fig. 3. — Adénome de la région hilaire. Continuité des éléments du rete avec les tubes adénomateux (Cobaye, 6 injections).

Fig. 4. — Kystes de l'épithélium germinatif. Cobaye, 10 injections de folliculine (faible grossissement).

Fig. 5. — Kyste de l'épithélium germinatif avec cellules foncées et cellules caliciformes. Cobaye, 4 injections de folliculine

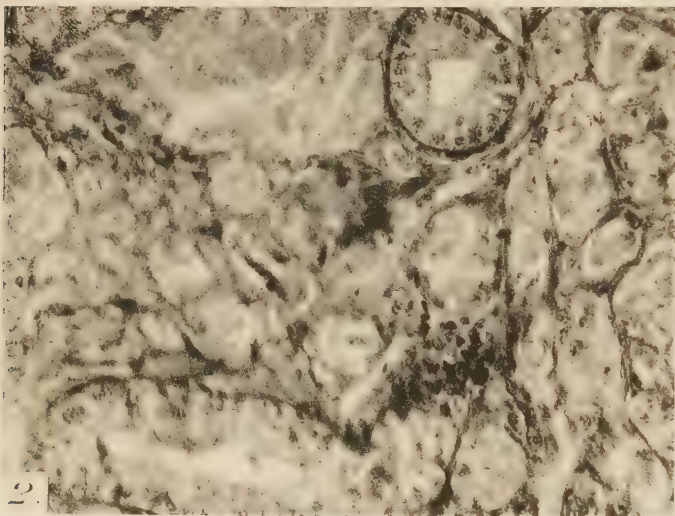
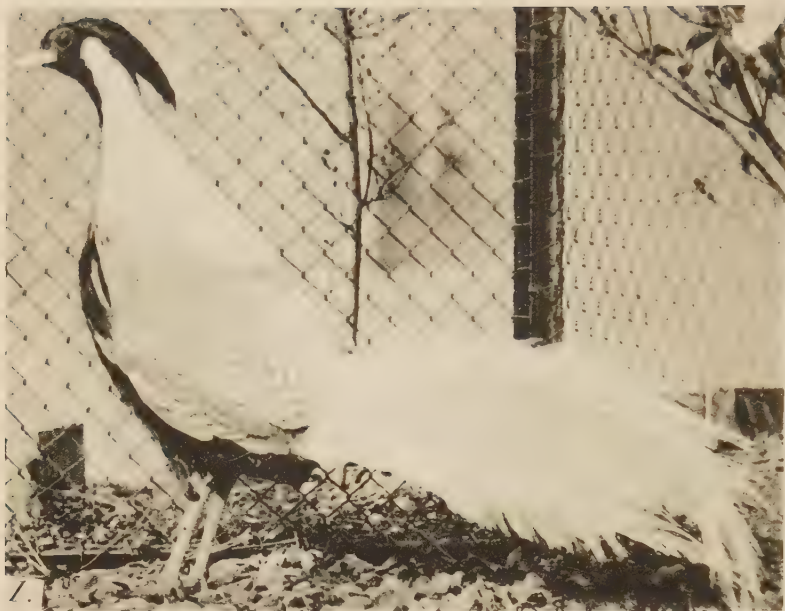
Fig. 6. — Adénome hilaire. Cobaye, 10 injections (détail). En haut, tubes adénomateux. En bas, le rete hypertrophié.

Fig. 7. — Détail du petit kyste de la figure 2. Tendance papillaire.

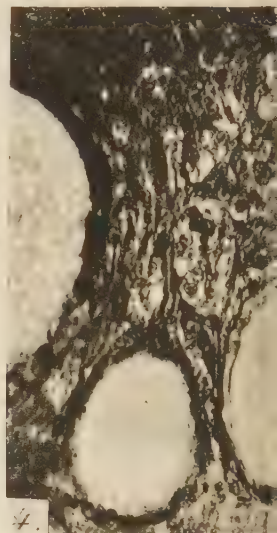
Fig. 8. — Kystes distendus et prolifères développés chez un cobaye nourri aux lipoides testiculaires.

Fig. 9. — Détail de la surface de l'ovaire de la figure 2. Bande de sclérose superficielle, traces d'ovocytes dégénérésents. Débris de cellules folliculeuses dans le stroma.

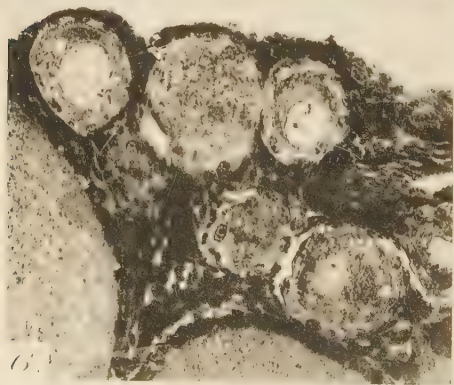
Fig. 10. — Ovaire d'une rate injectée d'hormone gonadotrope de l'hypophyse, tuée après 48 heures. Fragmentation de l'ovocyte dans un gros follicule distendu par le liquide folliculeux



A.



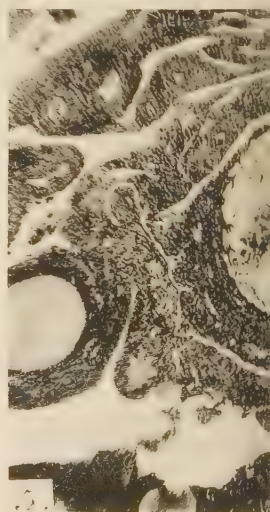
B.



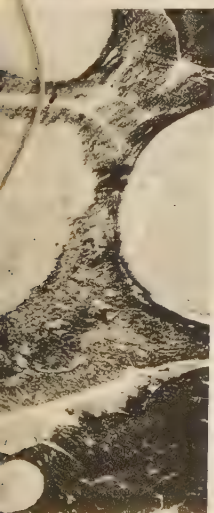
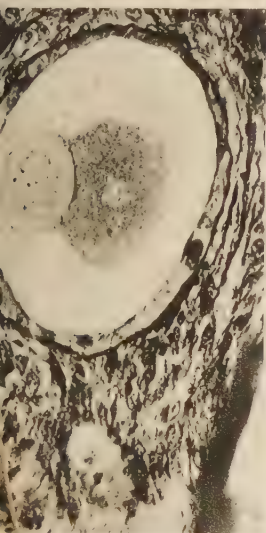
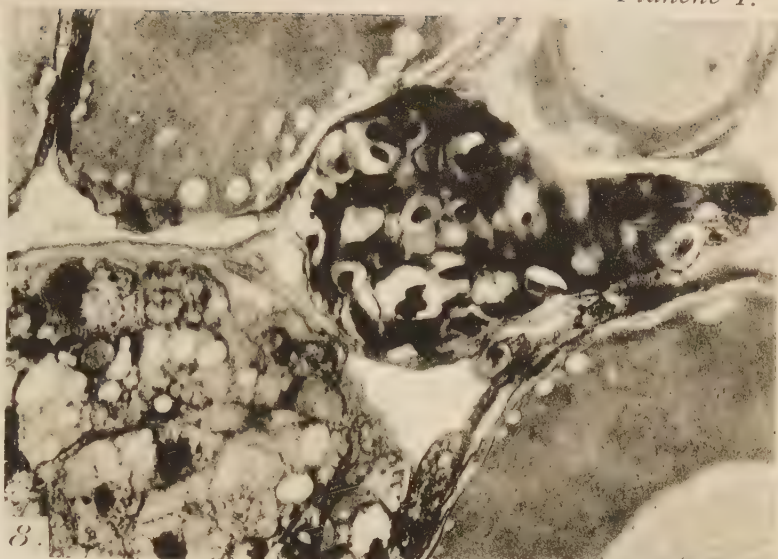
V.

a.

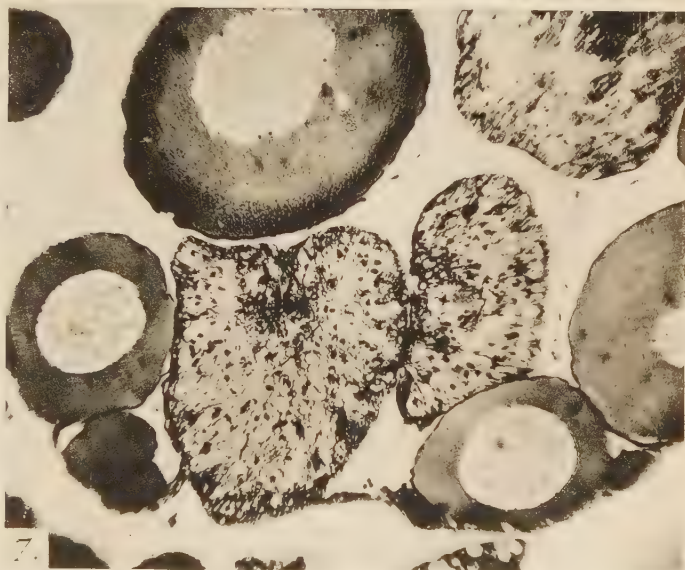
b.



Auct. del.



C.



c.

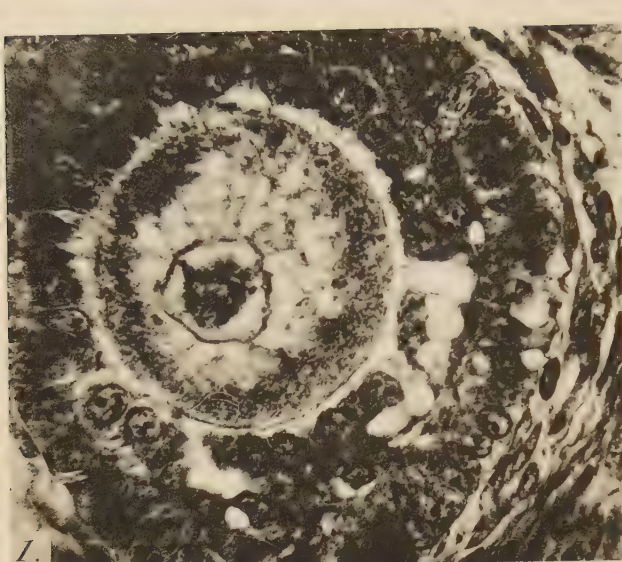
d.

e.

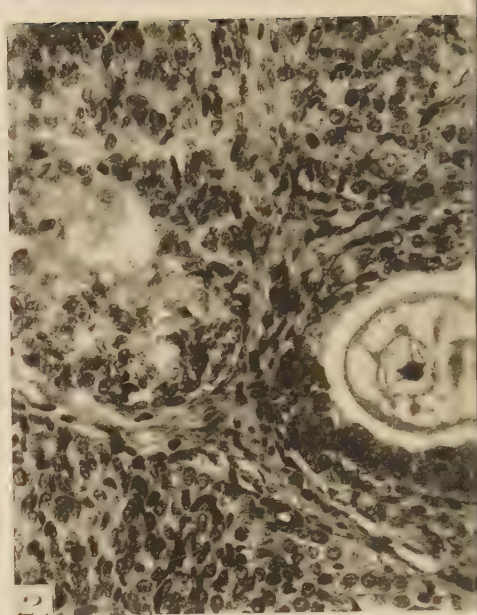
f.

10.

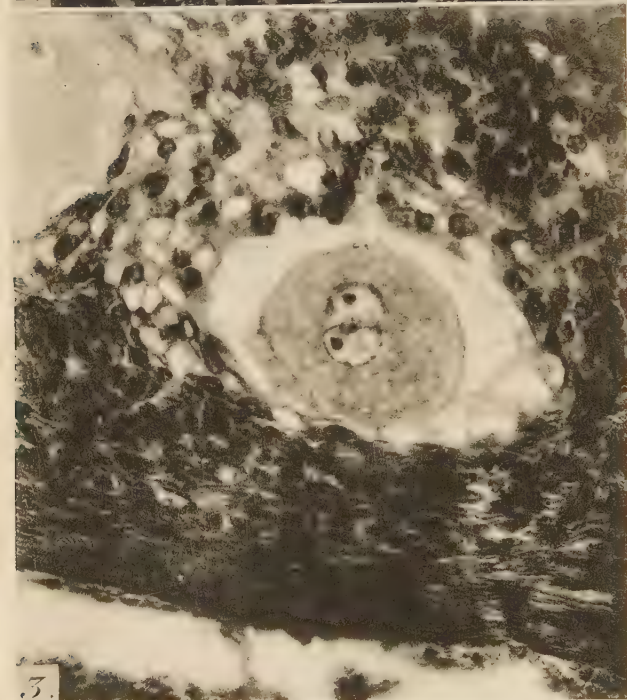




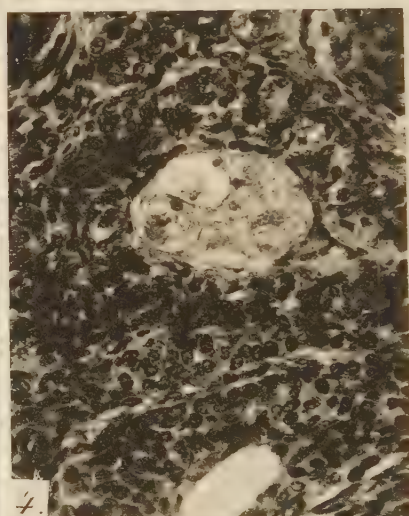
1.



2.



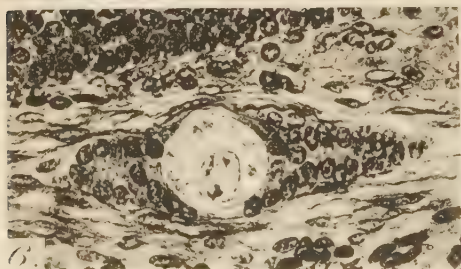
3.



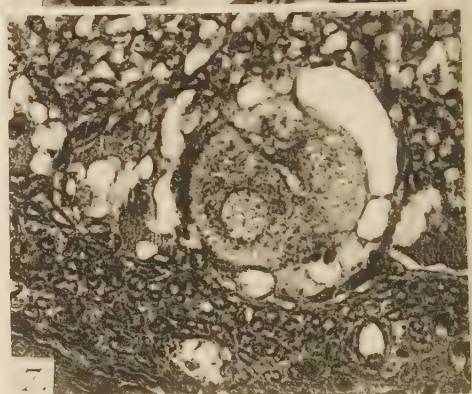
4.



5.

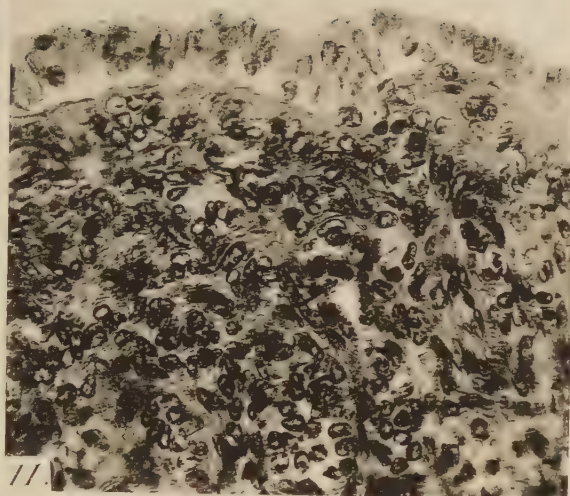
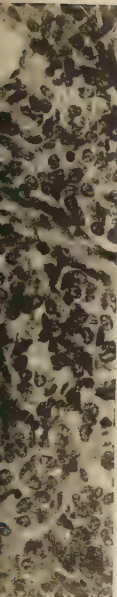


6.

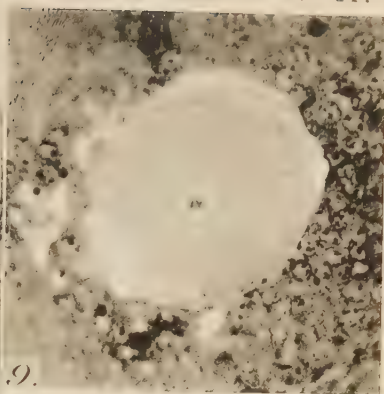


7.

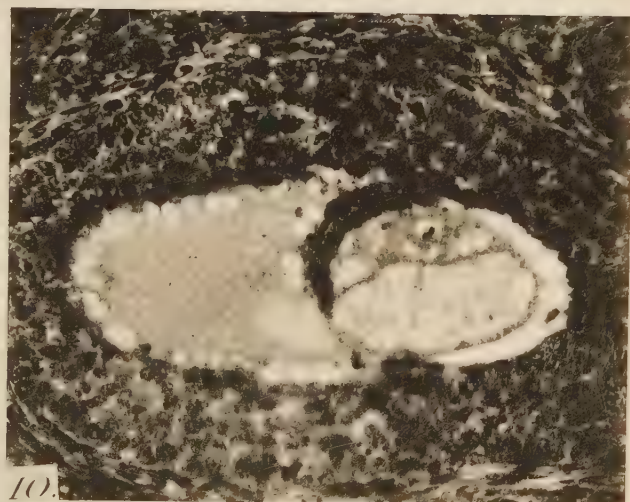
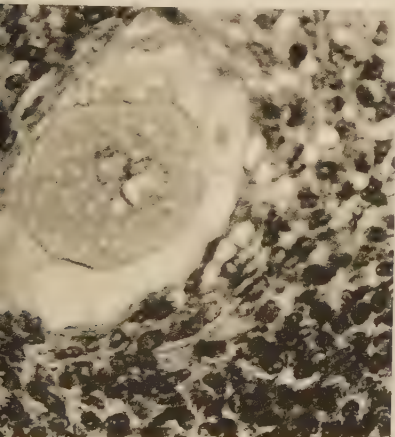
Auct. del.



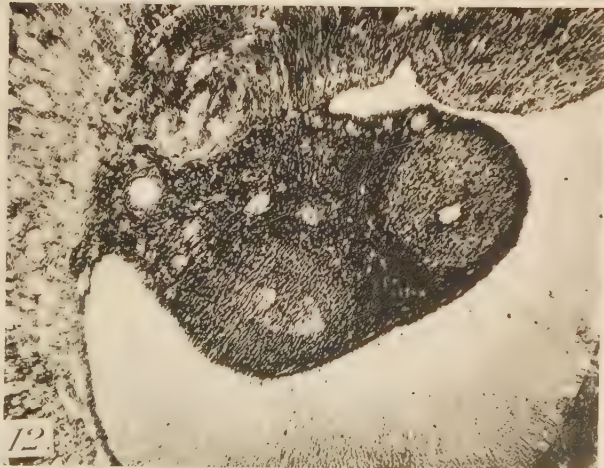
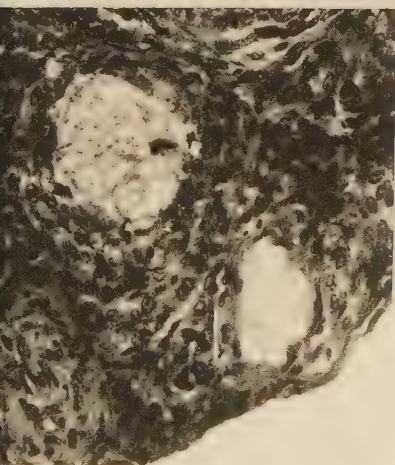
11.



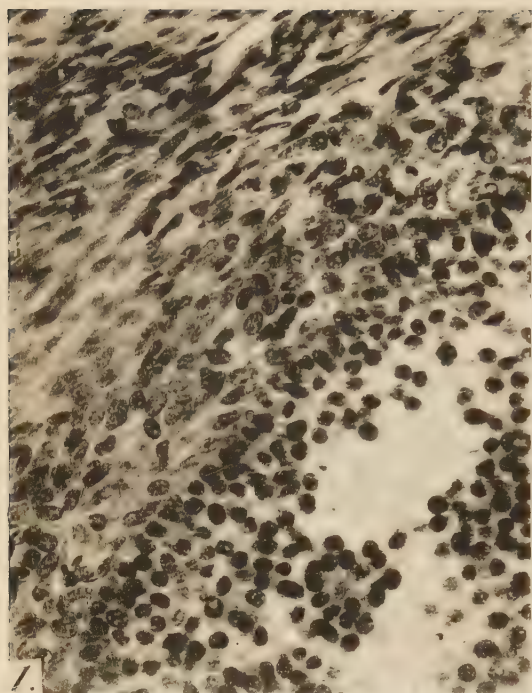
9.



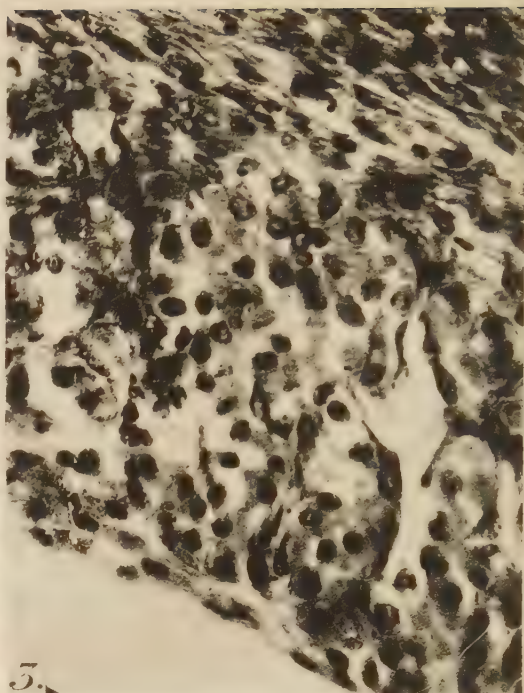
10.



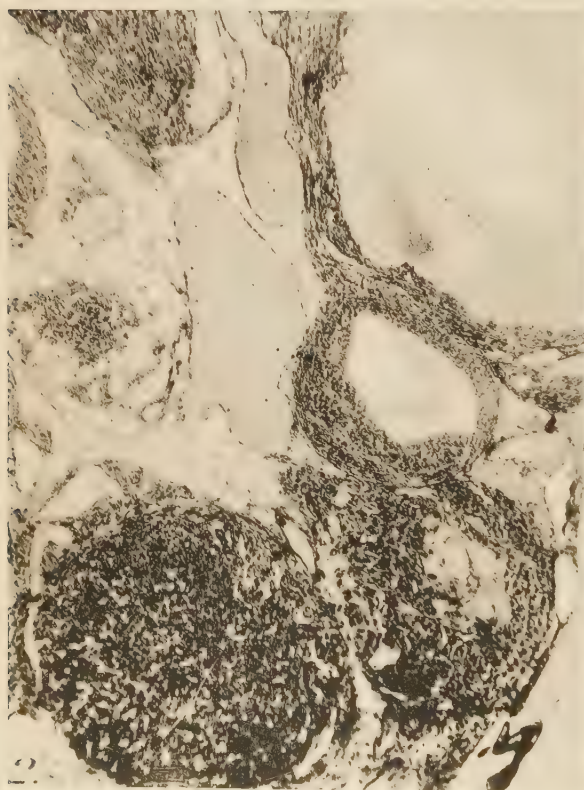
12.



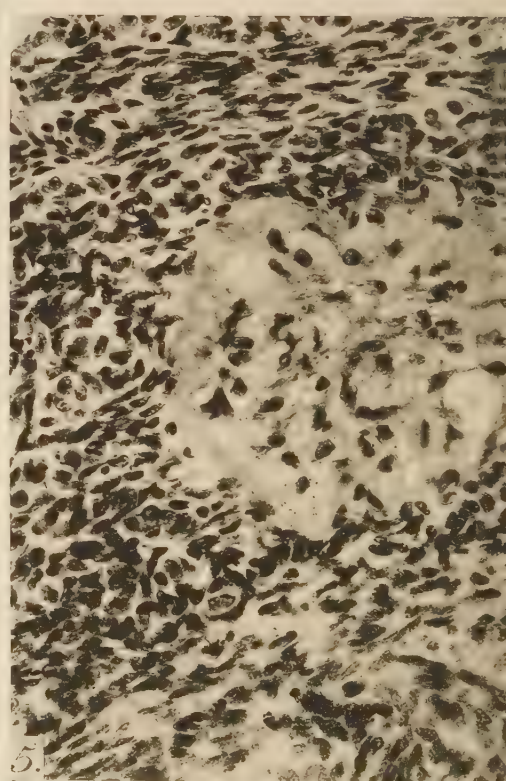
1.



5.



2.



5.

Auct. del

